

UNTERSUCHUNG VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PHYSIKALISCHE STABILITÄT UND DIE DOSIERUNGSGENAUIGKEIT VON SUPPOSITORIEN

Dissertation
der
Fakultät Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Robert Libera
aus München

München 1986

UNTERSUCHUNG VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PHYSIKALISCHE STABILITÄT UND DIE DOSIERUNGSGENAUIGKEIT VON SUPPOSITORIEN

Dissertation
der
Fakultät Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Robert Libera
aus München

München 1986

1. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Ullmann
Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1986

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma,

danke ich für die Auswahl des Themas, für die wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvolle Förderung und Unterstützung meiner Untersuchungen.

Frau I. Hiltmann danke ich für die sorgfältige Mitarbeit bei der Schmelzzeitbestimmung der Suppositorien.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0058

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>E i n f ü h r u n g</u>	11
B. <u>E r g e b n i s s e d e r</u> <u>U n t e r s u c h u n g e n</u>	
I. Untersuchungen zur Veränderung des Schmelzverhaltens von Hartfett-Suppositorien nach Langzeitlagerung	16
1. Beziehungen zwischen der Lagertemperatur und der Schmelzzeit von Suppositorien	17
1.1 Verlängerung der Schmelzzeit bei Lagertemperaturen von 20°C bis 25°C	18
1.2 Stabilisierung des Schmelzverhaltens durch Lagerung bei 4°C	24
1.3 Auswirkungen erhöhter Lagertemperaturen . . .	25
2. Beziehungen zwischen der Zusammensetzung von Hartfett-Suppositorienmassen und lagerungsbedingten Veränderungen ihres Schmelzverhaltens	32
2.1 Einfluß des Herstellungsverfahrens von Hartfettmassen und ihrer Zusammensetzung auf die Nachhärtung	33
2.2 Auswirkung verschiedener Herstellungschargen einer Hartfettmasse auf die Verlängerung der Schmelzzeit bei Lagerung	36
2.3 Zur Ursache von chargenabhängigen Schmelzzeitunterschieden	39
II. Auswirkungen der physikalischen Instabilität von Hartfett auf das Fließverhalten von Zäpfchenschmelzen bei Rektaltemperatur	46
1. Einfluß der Nachhärtung auf das Fließverhalten von Zäpfchenschmelzen bei Fertig- arzneimitteln	47

	Seite
2. Einfluß der Lagerbedingungen auf das Fließverhalten von Schmelzen reiner Hartfettmassen .	51
2.1 Einfluß der Lagerzeit	51
2.2 Einfluß der Lagertemperatur	55
3. Auswirkungen der Körpertemperatur auf die Schmelzzeit und das Fließverhalten von Schmelzen bei Hartfett-Suppositorien	63
3.1 Abhängigkeit der Schmelzzeit von der Rektaltemperatur	64
3.2 Beziehung zwischen der Rektaltemperatur und dem Fließverhalten von Hartfettsschmelzen . . .	66
III. Auswirkungen von Arznei- und Hilfsstoffen auf die physikalische Stabilität von Hartfett-Suppositorien	72
1. Einfluß von Arzneistoffen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeitverlängerung	73
2. Einfluß von Lecithinpräparaten auf lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens .	81
2.1 Einfluß verschiedener Lecithinpräparate auf die Schmelzzeitverlängerung	82
2.2 Einfluß der Lecithinkonzentration und hoher Wirkstoffanteile auf die schmelzzeitstabilisierende Wirkung	85
2.3 Einfluß von Lecithinpräparaten auf Veränderungen des Fließverhaltens von Zäpfchenschmelzen .	87
2.4 Einfluß von Lecithinpräparaten auf Veränderungen der Schmelztemperatur	88
3. Einfluß weiterer Hilfsstoffe auf lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens .	92
3.1 Einfluß auf die Schmelzzeitverlängerung und den Schmelzbereich	92

3.2	Einfluß auf das Fließverhalten von Zäpfchen- schmelzen	98
3.3	Schmelzzeitunahmen bei handelsüblichen, hilfsstoffhaltigen Hartfettmassen	100
IV.	Untersuchungen zur Dosierungsgenauigkeit von Suppositorien	104
1.	Untersuchung der Dosierungsgenauigkeit von Ergotamintartrat-Suppositorienpräparaten . . .	105
2.	Untersuchung der Dosierungsgenauigkeit von Bisacodyl-Suppositorien	117
2.1	Untersuchung der Einzeldosierungsgenauigkeit handelsüblicher Bisacodyl-Suppositorien- präparate	117
2.2	Einfluß der Herstellungsbedingungen bei Rezepturen	120
C.	<u>Experimenteller Teil</u>	
I.	Untersuchung von Schmelzzeitverlängerungen	126
1.	Geräte und Materialien	126
2.	Durchführung der Schmelzzeitbestimmungen . . .	131
II.	Untersuchung der rheologischen Eigenschaften von Hartfetttschmelzen	137
1.	Geräte und Materialien	137
2.	Durchführung der Messungen	137
3.	Auswertung der Fließkurven	138
III.	Untersuchung des Schmelzverhaltens von Hartfett . .	139
1.	Bestimmung des Schmelzbereiches mit dem Fus-o-mat	139
2.	Differentialthermoanalyse	140

	Seite
IV. Bestimmung der Dosierungsgenauigkeit von Suppositorien	142
1. Geräte und Materialien	142
2. Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gewichtes .	143
3. Dünnschichtchromatographische Bestimmung von Ergotamintartrat	145
4. Dünnschichtchromatographische Bestimmung von Bisacodyl	151
V. Sonstige Untersuchungen	157
1. Bestimmung von Fettkennzahlen	157
2. Bestimmung der Löslichkeit von Arzneistoffen in Hartfett	159
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	160
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	165

A. E i n f ü h r u n g

Darreichungsformen zur rektalen Applikation werden in der Arzneitherapie sowohl zur Erzielung systemischer als auch lokaler Wirkungen vielfältig genutzt. So führt die Rote Liste 1984 (83) in 31 verschiedenen Indikationsgebieten insgesamt 475 Präparate zur rektalen Anwendung auf. Suppositorien stellen darunter mit 82% die häufigste Arzneiform dar. Eine Aufteilung dieser Suppositorienpräparate nach Indikationsgebieten zeigt, daß 81% für systemische Anwendungen herangezogen werden (Tab. 1).

Indikationsgebiet	Anteil
Systemische Anwendung:	
Analgetika/Antirheumatika	38,2%
Bronchospasmolytika/Antiasthmatika	6,9%
Spasmolytika	6,9%
Antitussiva/Expectorantia	6,4%
Antiemetika/Antivertiginosa	4,6%
Migränemittel	3,1%
Hypnotika/Sedativa	2,3%
Muskelrelaxantien	1,5%
Urologika	1,5%
17 weitere Indikationsgebiete	9,5%
Lokale Anwendung:	
Hämorrhoidenmittel	13,6%
Laxantien	4,6%
3 weitere Indikationsgebiete	0,8%

Tab. 1 Erfassung handelsüblicher Suppositorienpräparate nach Indikationsgebieten
(nach Roter Liste® 1984)

Als Suppositoriengrundlage wird bei der industriellen Herstellung in der Regel Hartfett eingesetzt. Da seine Verwendung durch das DAB 8 (94) zur rezepturmäßigen Anfertigung von Zäpfchen vorgeschrieben wird, sofern keine andere Grundlage angegeben ist, ersetzt es auch hier zunehmend die früher verwendete Kakaobutter (32). Hartfett bietet dabei verschiedene Vorteile, zu denen unter anderem die bessere chemische Stabilität und das von der Schmelztemperatur unabhängige Erstarrungsverhalten ohne das Risiko tiefschmelzender Modifikationen gehören (69). Da die Gewinnung von Hartfett partialsynthetisch erfolgt, können Massen mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften hergestellt werden, welche sich vor allem durch die Schmelzbereiche und den Anteil an Mono- und Diglyceriden voneinander unterscheiden.

Obwohl Hartfett seit den 50iger Jahren in erheblichem Umfang verwendet wird (81), sind bestimmte ungünstige Eigenschaften erst verhältnismäßig spät bekannt geworden. Die als Nachhärtung bezeichnete lagerungsbedingte Erhöhung des Schmelzintervalls kann beispielsweise Verlängerungen der Schmelzzeit von Suppositorien zur Folge haben (3). Als Ursache konnte mittels röntgendiffraktometrischer und differentialthermoanalytischer Untersuchungen eine Modifikationsumwandlung $\beta' \rightarrow \beta_1$ der Glyceridstruktur nachgewiesen werden (39,47,124). Diese physikalische Instabilität beeinflusst nicht nur das Schmelzverhalten in vitro nachteilig, sondern kann auch das Schmelzen von Suppositorien in vivo verzögern (4) und eine Verminderung der Resorptionsgeschwindigkeit inkorporierter Arzneistoffe verursachen (63). Abnahmen der Bioverfügbarkeit von etwa 22% wurden bei gelagerten indometacin- und naproxenhaltigen Suppositorien beobachtet (37,104).

Diese Verlängerung von Schmelzzeiten aufgrund von Nachhärtungsvorgängen steht in engem Zusammenhang mit der Lagerzeit und der Lagertemperatur (5) sowie mit den Schmelzbereichen der Hartfettmassen (6). Dabei verlangsamt sich die Schmelzzeitzunahme mit fortschreitender Lagerzeit, so daß nach Abschluß der Modifikationsumwandlung $\beta' \rightarrow \beta_1$ Endwerte der Schmelzzeit zu

erwarten sind. Langzeitstudien geben bisher jedoch nur spärlich darüber Aufschluß (1).

Eine bei Suppositorienpräparaten festgestellte, chargenabhängige Schmelzzeitzunahme bei Lagerung (36) geht dabei möglicherweise auf unterschiedliche Zusammensetzungen der Chargen von reinen Hartfettmassen zurück (44).

Nachhärtungsbedingte Veränderungen betreffen auch das Fließverhalten der Schmelzen von gelagerten Zäpfchen (63).

Die Frage eines Einflusses von Arznei- und Hilfsstoffen auf die Nachhärtung läßt sich trotz mehrerer Untersuchungen (2,6,8,14) bisher noch nicht sicher beantworten. Hinzu kommt, daß physikalische Stabilitätsprüfungen von Suppositorien häufig nur über kurze Zeiträume bei einer Temperatur von 30°C erfolgten (63,129). Hartfettmassen sind aber bei dieser Temperatur bereits zu einem merklichen Anteil aufgeschmolzen. Dieser unterliegt nicht der Nachhärtung. Ebenso reichen Lagerungen bei 20 - 25°C bis zu 6 Monaten (2,8,14) nicht aus, um den Verlauf von Nachhärtungsvorgängen sicher beurteilen zu können. Dies bedingt insbesondere Unsicherheiten bei der Bewertung des Einflusses physikalischer Veränderungen auf die Resorption von Arzneistoffen und führt zu widersprüchlichen Vorstellungen über Zusammenhänge zwischen Nachhärtung, Lagerbedingungen und Eigenschaften der Hartfettmassen (2,14-16).

Die Frage nach den Ursachen interindividueller Schwankungen bei Bioverfügbarkeitsstudien mit Suppositorien (104,135,136) und deren mögliche Verursachung durch die Rektaltemperatur der Probanden (104) ist bis heute noch nicht zu beantworten. Dies gilt auch für Schmelzprüfungen bei unterschiedlichen Meßtemperaturen im Bereich physiologisch auftretender Schwankungen der Rektaltemperatur.

Obwohl Dosierungsprobleme bei Suppositorien infolge ungünstiger Mengenverhältnisse von Arzneistoff und Grundlage trotz des Einsatzes moderner Herstellungsverfahren (127) beispielsweise bei corticoidhaltigen Suppositorienpräparaten nachgewiesen wurden (36), liegen für die ebenfalls häufig verwendeten Suppositorienpräparate mit Ergotamintartrat und Bisacodyl kaum

Angaben vor. Gleiches gilt für den Einfluß rezepturmäßiger Herstellungsbedingungen auf die Dosierungsgenauigkeit von Zäpfchen mit geringem Arzneistoffgehalt.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollten deshalb insbesondere die lagerungsbedingten Veränderungen des Schmelzverhaltens von Hartfett-Suppositorien unter Berücksichtigung ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften und ihrer Zusammensetzung bis zum Abschluß der Nachhärtungsphase untersucht werden.

Dazu galt es im Rahmen einer Langzeitlagerung Endwerte der Schmelzzeit handelsüblicher Präparate und reiner Grundmassen zu ermitteln, um die Dauer der Nachhärtungsphase und die genauen Auswirkungen unterschiedlicher Lagerbedingungen zu bestimmen.

Zusammenhänge zwischen den Schmelzzeiterhöhungen und der Zusammensetzung der Suppositoriengrundlagen sowie der Einfluß der unterschiedlichen Herstellungsverfahren von Hartfettmassen waren ebenfalls von Interesse. Die Chargeneinheitlichkeit des Nachhärtungsverhaltens reiner Hartfettmassen sollte zusätzlich mittels differentialthermoanalytischer Messungen und Fettkennzahlbestimmungen überprüft werden.

Nachhärtungsbedingte Veränderungen der rheologischen Eigenschaften geschmolzener Zäpfchenpräparate waren durch Aufnahmen von Fließkurven mit einem Rotationsviskosimeter zu untersuchen.

Mögliche Einflußnahmen unterschiedlicher Lagerbedingungen auf das Fließverhalten der Schmelzen gelagerter reiner Hartfetzäpfchen mußten in diesem Zusammenhang abgeklärt werden.

Schmelzzeitbestimmungen und rheologische Messungen bei Prüftemperaturen, die der Schwankungsbreite der Rektaltemperatur entsprechen, waren erforderlich, um über das Schmelzverhalten frischer und gelagerter Suppositorien bei Körpertemperatur tragfähige Vorstellungen zu entwickeln.

Ferner sollten die Einflüsse von Arzneistoffen, Lecithinpräparaten und weiteren Hilfsstoffen auf lagerungsbedingte Ver-

Änderungen des Schmelzverhaltens von Hartfettmassen unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Zusätze untersucht werden.

Die Einzeldosierungsgenauigkeit niedrig dosierter Suppositorien bei ergotamintartrat- und bisacodylhaltigen Präparaten sollte untersucht und die Auswirkungen unterschiedlicher Herstellungsbedingungen am Beispiel einer Zäpfchenrezeptur des Neuen Rezeptur-Formulariums überprüft werden.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Untersuchungen zur Veränderung des Schmelzverhaltens von Hartfett-Suppositorien nach Langzeitlagerung

Die physikalische Instabilität von Hartfett durch zeit- und temperaturabhängige Umwandlung von Modifikationen beeinflusst seine physikalisch-chemischen Eigenschaften. Ein Ansteigen des Schmelzpunktes sowie Konsistenzänderungen treten dabei ein (2).

Bei Suppositorien erfolgt in Abhängigkeit von der Lagerzeit eine Verlängerung der Schmelzzeit (1). Sie ist mit einer Erhöhung der Bruchfestigkeit verbunden und wird als Nachhärtung bezeichnet (3). Daneben verändern sich weitere Parameter wie beispielsweise die Schmelztemperatur (13) und das Dilatationsverhalten (8). Aus rektoskopischen Untersuchungen geht hervor, daß auch eine lagerungsbedingte Verzögerung der Desintegration in vivo möglich ist (4). Sowohl die pharmazeutische (7) als auch die biologische Verfügbarkeit kann durch derartige Beeinflussung zeitlich verzögert bzw. vermindert werden (63,64,104).

THOMA und SERNO untersuchten die Einflüsse von Lagertemperatur und Lagerzeit auf die Schmelzzeitverlängerung an zahlreichen Fertigarzneimitteln und Suppositoriengrundlagen (5). Dabei wurden die in einem Lagerzeitraum von bis zu 2 Jahren auftretenden Veränderungen erfaßt. Nach Kurzzeitlagerung bei 25,0°C und 27,5°C konnten auch Beziehungen zwischen der Schmelzzeitzunahme und dem Schmelzbereich sowie dem Anteil an Partialglyceriden von Hartfettmassen nachgewiesen werden (6).

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, den Einfluß einer Langzeitlagerung auf die Nachhärtungsvorgänge zu bestimmen, da für Lagerzeiten von mehr als 2 Jahren nur wenige Befunde vorliegen (1,10). Ferner sollte die Bedeutung der Zusammensetzung, der Chargeneinheitlichkeit und des Herstellungsverfahrens von Hartfettmassen für ihre Eignung als Suppositoriengrundlagen untersucht werden. Dazu

wurden Schmelzzeitbestimmungen durchgeführt, Schmelzkurven verschiedener Hartfettchargen aufgenommen und Fettkennzahlen ermittelt.

1. Beziehungen zwischen der Lagertemperatur und der Schmelzzeit von Suppositorien

Die Lagertemperatur ist sowohl bei chemischen als auch bei physikalischen Stabilitätsprüfungen der wichtigste Belastungsfaktor. Dabei ist zu berücksichtigen, daß zwischen physikalischen Veränderungen und der Temperaturbelastung keine lineare Beziehung besteht (11).

In bisher bekannt gewordenen Untersuchungen wurden vergleichende Schmelzzeitbestimmungen nach Lagerung bei Temperaturen von etwa 5°C, 20°C und 30°C durchgeführt. Wegen der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse lassen diese keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Lagerbedingungen und Schmelzzeitänderungen erkennen (2,4,14-16).

THOMA und SERNO nahmen Einlagerungen bei 4°C, 20°C, 25°C, 27,5°C und 30°C sowie bei Raumtemperatur von 22-33°C vor (5). Dabei wiesen sie den stabilisierenden Einfluß einer Temperatur von 4°C bei einjähriger Lagerung auf das Schmelzverhalten nach. Sie konnten ferner zeigen, daß bei Temperaturen über 25°C ein partielles Aufschmelzen der Hartfettmassen den Nachhärtungsvorgang teilweise aufhebt.

In der vorliegenden Arbeit sollte durch Schmelzzeitmessungen nach 2, 3 und 5 Jahren Lagerzeit geprüft werden, ob diese Ergebnisse auch bei Langzeitlagerung Gültigkeit besitzen und Grenzwerte der Schmelzzeit in Abhängigkeit von der Lagertemperatur und -zeit erreicht werden.

1.1 Verlängerung der Schmelzzeit bei Lagertemperaturen von 20°C bis 25°C

Einfluß der Lagertemperatur 20°C

Untersuchung von Fertigarzneimitteln

Zur Prüfung der physikalischen Langzeitstabilität handelsüblicher Suppositorien wurde bei 78 Präparaten die Schmelzzeit nach einer Lagerung über 3 Jahre gemessen.

58% der untersuchten Suppositorien besaßen kurze Schmelzzeiten von weniger als 15 Minuten, innerhalb von 30 Minuten waren 85% aller Präparate geschmolzen. Von den 12 Präparaten, deren Schmelzzeiten mehr als 30 Minuten betrugen, waren 7 Präparate nach einstündiger Prüfung noch nicht geschmolzen (Abb. 1).

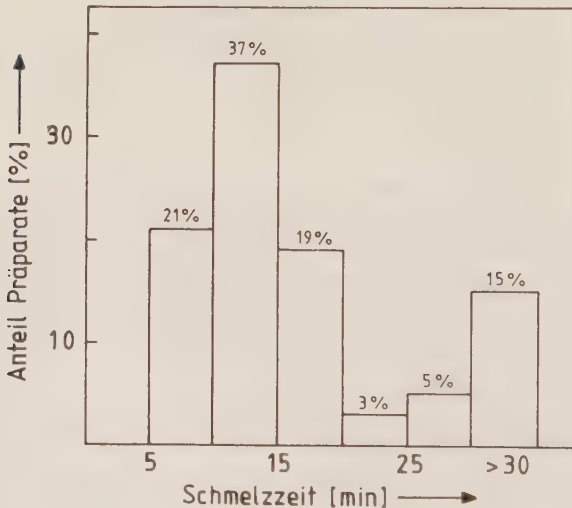


Abb. 1 Schmelzzeiten handelsüblicher Suppositorienpräparate nach 3 Jahren Lagerzeit bei 20°C
(Anzahl der Präparate: 78)

Wie ein Vergleich mit bereits nach 2 Jahren Lagerzeit ermittelten Schmelzzeiten der gleichen Zäpfchenchargen zeigt (5),

wurden durch die Fortsetzung der Lagerung nur noch geringfügige Änderungen verursacht (Abb. 2).

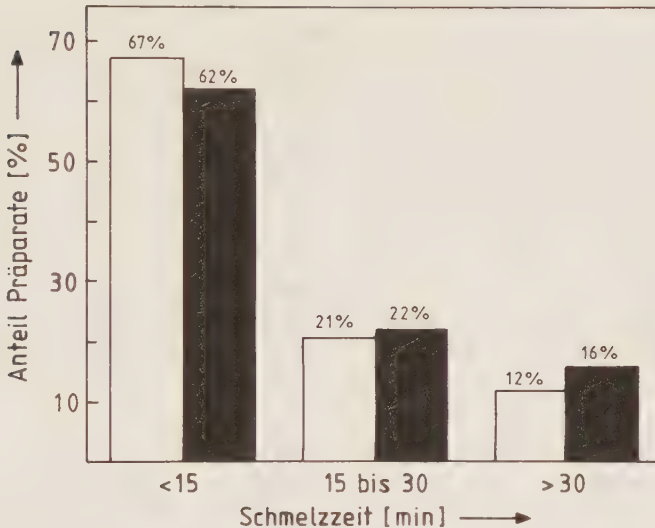


Abb. 2 Verteilung der Schmelzzeiten von Suppositorienpräparaten nach zwei- und dreijähriger Lagerung bei 20°C (Anzahl der Präparate: 58)

□ 2 Jahre Lagerzeit
■ 3 Jahre Lagerzeit

Da bei kürzeren Lagerzeiten bis zu 2 Jahren erheblich stärkere Zunahmen der Schmelzzeiten festgestellt wurden (5), scheint die Nachhärtung von Suppositorienpräparaten nach einer Lagerzeit von 2 Jahren im wesentlichen abgeschlossen zu sein. Allerdings sind Lagerzeit und Alter der untersuchten Zäpfchen nicht identisch, da die Präparate bereits beim Bezug Vorlagerungszeiten von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren aufwiesen. 6 Präparate besaßen zu Beginn des Lagerversuches

Schmelzzeiten von mehr als 15 Minuten, die im weiteren Verlauf praktisch konstant blieben. Dies deutet darauf hin, daß die Nachhärtung in diesen Fällen schon vor Beginn der Untersuchung abgeschlossen war.

Bei Präparat 20 wurde nach dreijähriger Lagerung eine um 7,5 Minuten kürzere Schmelzzeit gemessen als nach zweijähriger Lagerung. Dieses Präparat enthält neben einem weiteren Wirkstoff Dichloralhydrat-Phenazon. Möglicherweise beruht diese Schmelzzeitabnahme auf einer Wechselwirkung von freiwerdendem Chloralhydrat mit der Grundlage. Ein schmelzpunkterniedriger Einfluß dieses lipidlöslichen Arzneistoffes auf Hartfettmassen ist seit längerem bekannt.

18 Präparate wurden nach 5 Jahren nochmals untersucht. Bei 15 blieb die Schmelzzeit praktisch unverändert. Schmelzzeitverlängerungen von 44 bzw. 56% (5,5 bzw. 7,4 Minuten) traten bei Präparat 25 und 68 auf.

Bei Präparat 68 wurden zur Feststellung, ob physikalische oder chemische Veränderungen verantwortlich sind, Schmelzzeiten an Suppositorien dieses Präparates bestimmt, die nach Aufschmelzen bei 45°C frisch erstarrt waren. Bei Hartfettmassen kann auf diese Weise der Modifikationsübergang $\beta' \rightarrow \beta_1$ vollständig auf die tiefer schmelzende Modifikation β' zurückgeführt werden (5).

Da durch dieses Aufschmelzen jedoch keine vollständige Aufhebung der Nachhärtung erreicht werden konnte, muß als zusätzlicher lagerungsbedingter Einfluß eine chemische Umsetzung angenommen werden. Beide Präparate enthalten neben weiteren Wirkstoffen Barbitursäurederivate.

Die stärkste Schmelzzeitzunahme zeigte das Aminophyllin-Präparat Nr. 89. Bei diesem wurde nach einer Lagerzeit von 3 Jahren eine Schmelzzeit von etwa 11 Minuten bestimmt, während bis zum Ende des fünften Jahres eine Verlängerung auf mehr als 1 Stunde eintrat. Als Ursache ist eine bereits beschriebene Umsetzung von Ethylendiamin mit Hartfettmassen anzunehmen (27).

Untersuchung von Suppositoriengrundlagen

Dazu wurden die Schmelzzeiten von Suppositorien, hergestellt aus 9 reinen Hartfettmassen⁺⁾ , nach 3 und 4,5 Jahren gemessen und mit bereits vorliegenden, nach einem Jahr ermittelten Werten (5) verglichen.

Bei der Grundlage Suppocire AM war dabei die Schmelzzeitzunahme nach einem Jahr abgeschlossen, bei den anderen Hartfettmassen stiegen die Schmelzzeiten hingegen bei einer Fortsetzung der Lagerung bis zu 3 Jahren weiter an. Nach Lagerzeiten von mehr als 3 Jahren kam es nur noch bei der Masse Witepsol W35 zu einer weiteren Schmelzzeitverlängerung, die 29% (5,3 Minuten) betrug. Diese Hartfettmasse besitzt eine hohe Hydroxylzahl. Vollständig nachgehärtete Suppositorien der Hartfettmassen Witepsol H32, Suppocire AM und Subanal IM 15 schmolzen innerhalb von 15 Minuten. Die anderen gelagerten Grundlagen wiesen mit Ausnahme der Masse Witepsol H37 Schmelzzeiten zwischen 15 und 30 Minuten auf.

Einfluß einer Lagerung bei Raumtemperatur

Die Aufbewahrung von Suppositorien erfolgt in der Regel bei Raumtemperatur, wobei in Abhängigkeit von der Tages- und Jahreszeit Temperaturschwankungen auftreten. Der Einfluß dieser Lagerbedingung wurde an 7 handelsüblichen Präparaten untersucht.

Die vor direkter Sonneneinwirkung geschützten Suppositorien lagerten bei einer Temperatur von durchschnittlich 22-23°C, kurzzeitige Extremwerte erreichten 18°C und 27°C.

Zwischen den Schmelzzeiten zu Beginn der Einlagerung (5) und nach einer Lagerzeit von 3 Jahren ermittelten Werten waren bei 2 Präparaten Schmelzzeitverlängerungen von mehr als 25% festzustellen. Bei den 5 anderen war die Zunahme der Schmelzzeit mit durchschnittlich 4,4% nur geringfügig.

⁺⁾ Untersuchte Grundmassen: Witepsol H15, Witepsol H32, Witepsol H37, Witepsol W31, Witepsol W35, Novata BD, Suppocire AM, Massupol, Subanal IM 15.

Diese scheinbare Stabilität der Präparate ist darauf zurückzuführen, daß ihr Alter aufgrund von Vorlagerungszeiten beim Hersteller höher war als die durchgeführten Lagerzeiten. Die Ergebnisse zeigen gute Übereinstimmung mit Schmelzzeiten, die nach gleicher Lagerzeit bei 20°C an Suppositorien derselben Präparate-Chargen bestimmt wurden. Beide Lagerbedingungen erscheinen in ihrer Auswirkung auf die Nachhärtung gleichwertig.

Einfluß einer Lagertemperatur von 25°C

Die Lagertemperatur von 25°C wird für beschleunigte Haltbarkeitstests bei Suppositorien empfohlen (5). Vorteilhaft gegenüber der Lagerung bei Raumtemperatur ist die Vermeidung kurzzeitig auftretender, höherer Temperaturen bis 27°C, welche ein partielles Schmelzen der Massen verursachen können.

Untersuchung von Fertigarzneimitteln

Die Auswirkung der Lagerung von 3 Jahren auf die Schmelzzeit wurde an 30 Fertigarzneimitteln geprüft und mit vorliegenden Ausgangs- und Einjahreswerten verglichen (5).

Innerhalb von 3 Jahren ging der Anteil der Suppositorien, welche Schmelzzeiten unter 15 Minuten aufwiesen, von 77% auf 37% zurück. Dagegen stieg der Anteil an Präparaten mit längeren Schmelzzeiten von 15 - 30 Minuten von 13% auf 47% an.

Der Schmelzzeitanstieg bei Fertigarzneimitteln war bereits ein Jahr nach ihrem Bezug von den Herstellern praktisch abgeschlossen.

Untersuchung von Suppositoriengrundlagen

Bei wirkstofffreien Hartfett-Suppositorien wurden im Gegensatz zu Fertigarzneimitteln Schmelzzeitunahmen auch nach Lagerzeiten von mehr als einem Jahr beobachtet. Nach 2 Jahren traten

bei 3 von 21⁺⁾ untersuchten Massen weitere Schmelzzeitverlängerungen von 6,6 - 12,8 Minuten auf. Bezogen auf die Einjahreswerte entspricht dies Zunahmen von mehr als 20%. Eine Fortsetzung der Lagerung bewirkte keine weiteren Erhöhungen. Dies zeigt, daß die Nachhärtung bei Zäpfchenmassen innerhalb von 2 Jahren abgeschlossen war. 4 Grundlagen schmolzen nach dieser Zeit innerhalb von 15 Minuten, weitere 11 wiesen Schmelzzeiten zwischen 15 und 30 Minuten auf.

Die bei Suppositorien verschiedener Hartfettmassen gegenüber Fertigarzneimittel-Suppositorien scheinbar verlängerte Nachhärtungsphase kann darauf zurückgeführt werden, daß die Lagerzeit, beginnend unmittelbar nach der Herstellung, mit dem Alter der Zäpfchen identisch war. Bei Fertigarzneimitteln müssen, wie bereits angeführt, zur Einlagerungszeit der Untersuchungen zusätzliche Vorlagerungszeiten beim Hersteller in Betracht gezogen werden.

Vergleich der nach Lagerung bei 20°C und 25°C auftretenden Schmelzzeiten

Zwischen den Schmelzzeiten, die nach Langzeitlagerung von Suppositorienpräparaten über 3 Jahre bei 20°C und 25°C ermittelt wurden, waren in einigen Fällen Unterschiede festzustellen.

So waren bei 3 von 16 Präparaten nach Lagerung bei 20°C die Schmelzzeiten um 2,8 - 10,5 Minuten länger als nach Lagerung bei 25°C, entsprechend Schmelzzeitunterschieden von mehr als 20%. Eine stärker ausgeprägte Schmelzzeitzunahme nach Lagerung bei 25°C als nach Lagerung bei 20°C trat bei Präparat 104 auf, wobei der Schmelzzeitunterschied 74% (11,2 Minuten) betrug.

⁺⁾ Untersuchte Suppositoriengrundlagen:

Witepsol H15, H32, W35

Novata A, AB, B, BBC, BC, BCF, BD, C, 299

Suppocire AM, AT, AS2, B, BM, NA, OSI

Massupol, Subanal

Reine Hartfettmassen zeigten bei einer Lagertemperatur von 25°C häufig eine verstärkte Nachhärtung. So wiesen nach dreijähriger Langzeitlagerung bei dieser Temperatur 4 von 7 Grundlagen Schmelzzeiten auf, die um mehr als 20% über den Werten lagen, die nach Lagerung der gleichen Massen bei 20°C festgestellt werden konnten. Die dabei auftretenden Schmelzzeitunterschiede betrugen zwischen 4,1 und 7,1 Minuten.

1.2 Stabilisierung des Schmelzverhaltens durch Lagerung bei 4°C

Die Auswirkung einer Lagerung bei 4°C wurde an 13 Präparaten und 25 Grundmassen über 3 Jahre verfolgt.

Lagerung bei 4°C übt einen stabilisierenden Effekt auf die Schmelzzeit von Suppositorien aus (5). Auftretende zeitliche Veränderungen betrugen bei den Fertigarzneimitteln im Durchschnitt 5,2% und bei den Grundmassen 4,6%. Bei einem Präparat wurde eine Zunahme um 29% (4,1 Minuten) festgestellt. Da diese Schmelzzeiterhöhung durch Aufschmelzen rückgängig gemacht werden konnte, ist sie eindeutig auf Nachhärtung zurückzuführen, die nach Lagerung bei 25°C zu wesentlich höheren Werten führte.

Der stabilisierende Einfluß einer Lagerung bei 4°C auf das Schmelzverhalten von 2 Grundmassen geht aus Abbildung 3 hervor.

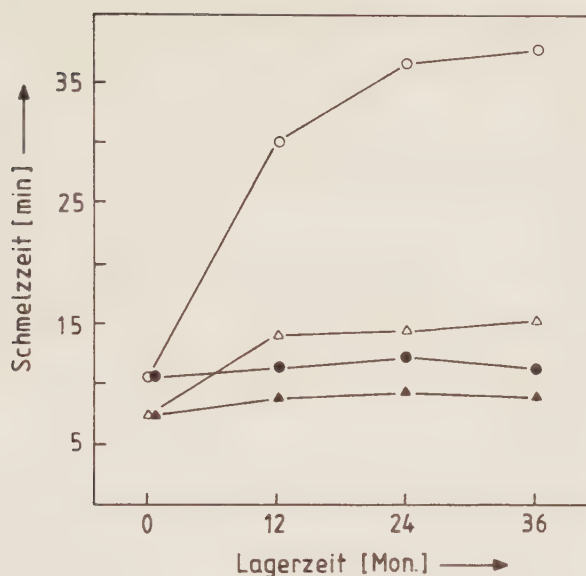


Abb. 3 Vergleich der Schmelzzunahme von Suppositorien aus reinen Hartfettmassen bei Lagertemperaturen von 4°C und 25°C in Abhängigkeit von der Lagerzeit

- | | | | |
|-----|------------------------------|-----|---------------------------------|
| -●- | Novata BC
Lagertemp. 4°C | -▲- | Suppocire AT
Lagertemp. 4°C |
| -○- | Novata BC
Lagertemp. 25°C | -△- | Suppocire AT
Lagertemp. 25°C |

1.3 Auswirkungen erhöhter Lagertemperaturen

Lagerungen bei erhöhten Temperaturen werden häufig für beschleunigte Haltbarkeitstests von Arzneiformen eingesetzt. Diese Möglichkeit ist bei Hartfett-Suppositorien wegen ihres niedrigen Schmelzbereiches begrenzt. Bereits eine Temperatur von 30°C kann zu deutlichem Erweichen der Suppositorien führen. Erhöhung der Lagertemperatur bewirkt eine Beschleunigung

des Modifikationsüberganges $\beta' \rightarrow \beta_i$, so daß bei einzelnen Massen bereits nach 1 bis 2 Wochen die Schmelzzeitzunahme als abgeschlossen erscheint. Die erreichten Schmelzzeiten sind jedoch häufig kürzer als Werte, die nach längerer Lagerung bei 25°C erhalten werden (5). Daher wurde an Hartfett-Grundmassen der Einfluß der Lagertemperaturen 27,5°C und 30°C auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Nachhärtung bei langfristiger Lagerung untersucht.

Nach Lagerung von Suppositorien aus 15 reinen Hartfettmassen bei 27,5°C konnte nach Lagerzeiten über 3 Monaten bei 7 Massen keine weitere Schmelzzeitzunahme von mehr als einer Minute beobachtet werden. Es handelte sich dabei um die Grundlagen Suppocire AS2, Suppocire B, Suppocire A, Suppocire AM, Witepsol W31, Witepsol H37 und Novata BCF.

Bei der Grundmasse Witepsol W35 war die Schmelzzeiterhöhung ebenfalls nach 3 Monaten praktisch abgeschlossen. Eine Fortsetzung der Lagerung bis zu 6 Monaten führte zu einer geringfügigen zusätzlichen Schmelzzeitverlängerung von etwa 1,5 Minuten, längere Lagerzeiten übten keinen Einfluß auf die Schmelzzeit aus. Eine ähnliche Abhängigkeit von der Lagerzeit bestand bei den Massen Suppocire NA, Witepsol H15 und Novata A.

Geringfügige Schmelzzeitzunahmen bei Lagerzeiten von mehr als 6 Monaten bis zu einem Jahr waren bei den Massen Witepsol H32, Novata B und Novata BC festzustellen und betrugen 1,4 - 2,6 Minuten. Lagerung bis zu 2 Jahren hatte nur Zunahmen von etwa 0,5 Minuten zur Folge. Als einzige Hartfettmasse wies Novata 299 auch nach mehr als einjähriger Lagerung eine weitere Schmelzzeiterhöhung um >1 Minute auf (Abb. 4). Lagerung bei 27,5°C führte in der Regel innerhalb eines Jahres zum Abschluß der Nachhärtungsphase.

Ähnlich verhielt sich der zeitliche Verlauf der Nachhärtung von Hartfettmassen während einer Lagerung bei 30°C. Nach spätestens einem Jahr wurden Schmelzzeiten erreicht, die auch bei Langzeitlagerung bis zu 3 Jahren praktisch nicht mehr überschritten wurden.

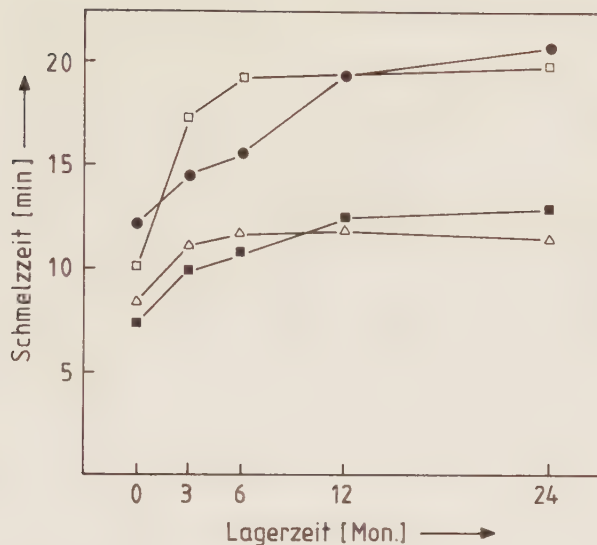


Abb. 4 Schmelzzeitzunahme von Suppositorien aus reinen Hartfettmassen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Lagertemperatur 27,5°C)

- | | |
|----------------|-----------------|
| ●- Novata 299 | □- Witepsol H15 |
| △- Suppocire A | ■- Witepsol H32 |

Lagerungen bei 27,5°C bzw. 30°C verkürzen die Nachhärtungsphase von Suppositorien, die bei einer Lagertemperatur von 25°C in der Regel nach 2 Jahren beendet ist. Dabei besteht aber häufig eine Abhängigkeit der erreichten Schmelzzeiten von der Lagertemperatur, die bei 16 reinen Hartfettmassen untersucht wurde.

Die nach zweijähriger Lagerung bei 25°C bzw. einjähriger Lagerung bei 27,5°C und 30°C erreichten Schmelzzeiten, die auch bei Langzeitlagerung praktisch unverändert blieben, unterschieden sich in charakteristischer Weise (Abb. 5).

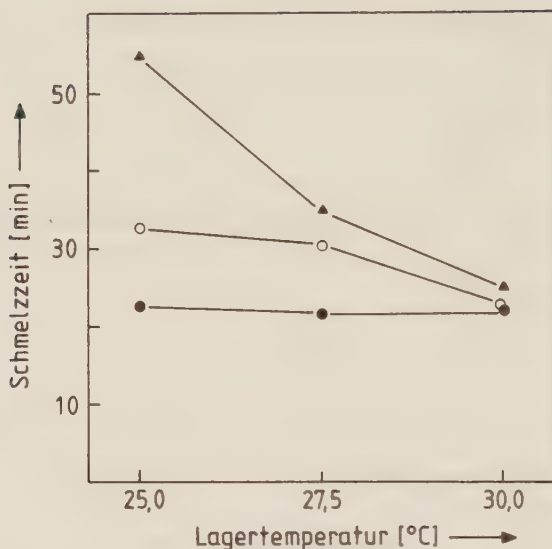


Abb. 5 Abhängigkeit der Schmelzzeit vollständig nachgehärteter Suppositorien von der Lagertemperatur (Lagerzeit 2 Jahre bei 25°C sowie 1 Jahr bei 27,5°C und 30°C)

—●— Novata 299 —○— Suppocire NA —▲— Novata BCF

Hartfettmassen mit geringer Abhängigkeit der Schmelzzeit von der Lagertemperatur zeigten nach Lagerung bei 25°C, 27,5°C und 30°C Schmelzzeitunterschiede von weniger als 20%. Derartiges Verhalten konnte bei den Grundlagen Novata 299, Novata AB und Novata BD beobachtet werden. Suppositorien der Massen Novata BBC und Novata C erreichten bei allen Lagertemperaturen Schmelzzeiten von mehr als einer Stunde.

Deutliche Abhängigkeit der Schmelzzeit von der Lagertemperatur war bei den Hartfettmassen Suppocire NA, Suppocire OSI, Suppocire AM, Suppocire BM, Suppocire AS2, Novata B und Novata BC festzustellen. Während bei diesen Grundlagen die Schmelzzeitunterschiede nach Lagerung bei 25°C und 27,5°C weniger als 20% betrugen, waren die Schmelzzeiten nach Lagerung bei 30°C

um 22 - 38% (2,6 - 12,2 Minuten) und im Mittel um 32% kürzer als nach Lagerung bei 25°C.

Starke Abhängigkeit der Schmelzzeit von der Lagertemperatur war bei den Hartfettmassen Novata A, Novata BCF, Suppocire B und Suppocire AT festzustellen. Die Schmelzzeiten nach Lagerung bei 27,5°C waren zwischen 21 und 36% (4,3 und 19,4 Minuten) kürzer als nach Lagerung bei 25°C, der durchschnittliche Schmelzzeitunterschied erreichte 28%. Eine Lagerung bei 30°C führte zu noch kürzeren Schmelzzeiten, wobei die Unterschiede zu den nach Lagerung bei 27,5°C ermittelten Werten 25 - 35% (2,8 - 15,6 Minuten) und im Mittel 28% betrugen.

Diskussion der Ergebnisse

Nach Langzeitlagerung von Suppositorienpräparaten und reinen Grundlagen über 3 Jahre bei 20°C sind in der Regel nachhärungsbedingte Schmelzzeitzunahmen beendet, so daß die bei Lagerzeiten bis zu 2 Jahren beobachtete Annäherung der Schmelzzeiten an einen Grenzwert (5) ihren Abschluß findet.

Bei Suppositorienpräparaten ist zu berücksichtigen, daß sie aufgrund von Vorlagerungszeiten beim Hersteller bereits ganz oder teilweise nachgehärtet sein können, wodurch physikalische Stabilität oder eine im Vergleich zu reinen Hartfettmassen verkürzte Nachhärtungsphase vorgetäuscht wird.

Nach Langzeitlagerung über mehr als 3 Jahre auftretende Schmelzzeitverlängerungen beruhen auf chemischen Reaktionen zwischen Inhaltsstoffen und Hartfett. So wurde die chemische Unverträglichkeit bei Aminophyllin-Suppositorien und ihre Auswirkung auf die Arzneistoffverfügbarkeit eingehenden Untersuchungen unterzogen (23-29) und Stabilisierungsmaßnahmen vorgeschlagen (30). Dabei muß eine zeitliche Begrenzung stabilisierender Effekte berücksichtigt werden. Auch bei Suppositorien, die Barbitursäurederivate enthalten, muß mit irreversiblen Schmelzzeitverlängerungen aufgrund chemischer Wechselwirkungen gerechnet werden.

Die bei einem Präparat beobachtete Schmelzzeitverkürzung nach mehr als zweijähriger Lagerung um 24% beruht vermutlich auf einer Unverträglichkeit der Grundlage mit der enthaltenen Komplexverbindung Chloralhydrat-Phenazon.

Bei Raumtemperatur können Schmelzzeitzunahmen im Vergleich zu einer Lagerung bei 20°C beschleunigt ablaufen (5), die nach Langzeitlagerung erreichten Endwerte der Schmelzzeit sind praktisch identisch.

Eine Lagerung bei 25°C führt zu einer Beschleunigung des Modifikationsüberganges $\beta' \rightarrow \beta_1$ (5). Bei allen untersuchten Suppositorienpräparaten sind bei 25°C nach einjähriger Lagerung, bei den Hartfettmassen nach spätestens 2 Jahren die Schmelzzeitzunahmen praktisch abgeschlossen. Allerdings entsprechen die erreichten Endwerte der Schmelzzeit nicht in allen Fällen denen nach Lagerung bei 20°C. Bei Suppositorienpräparaten sind dabei Einflüsse von Arznei- und Hilfsstoffen auf die Nachhärtung in Betracht zu ziehen. Reine Grundlagen scheinen nach Lagerung bei 25°C häufiger einer verstärkten Schmelzzeitzunahme zu unterliegen.

Eine Lagerung bei 4°C führt in der Regel zur nahezu vollständigen Stabilisierung der Schmelzzeit von Suppositorien (5), die im Rahmen einer Langzeitlagerung erhalten bleibt. Nur bei extremer Nachhärtungstendenz kann eine Schmelzzeitverlängerung von mehr als 20% eintreten, die jedoch erheblich hinter der Schmelzzeitzunahme zurückbleibt, welche unter normalen Lagerbedingungen festzustellen ist.

Erhöhte Lagertemperaturen von 27,5°C und 30°C können bei manchen Hartfettmassen den Modifikationsübergang $\beta' \rightarrow \beta_1$ so stark beschleunigen, daß Endwerte der Schmelzzeit nach wenigen Wochen erreicht werden (5). In der Regel ist bei Hartfettmassen unter diesen Lagerbedingungen die Schmelzzeitzunahme nach spätestens einem Jahr abgeschlossen. Da der dem Nachhärten entgegengesetzte Einfluß von bei dieser Lagertemperatur geschmolzenen Hartfettanteilen erhalten bleibt, sind die erreichten Schmelzzeiten zum Teil erheblich kürzer als nach Lagerung bei 25°C. Dies gilt insbesondere für eine Lagertemperatur von 30°C,

so daß bei beschleunigten Haltbarkeitstests, die bei dieser Temperatur durchgeführt wurden (18), mit Ergebnissen gerechnet werden muß, die nicht auf übliche Lagerbedingungen übertragbar sind. Stärkere Schmelzzeitunahmen als nach Lagerung bei 20°C bzw. 25°C (15,19) ließen sich nicht bestätigen.

2. Beziehungen zwischen der Zusammensetzung von Hartfett-Suppositorienmassen und lagerungsbedingten Veränderungen ihres Schmelzverhaltens

Hartfett stellt ein komplexes Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden gesättigter Fettsäuren dar (33,121). Zu seiner Herstellung finden im wesentlichen das Umesterungs- oder das Reveresterungsverfahren Anwendung (41), wobei halbsynthetisch zahlreiche Massen mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften gewonnen werden.

So werden Massen der Suppocire-Reihe zumeist durch Umesterung (34), andere, beispielsweise die Massen der Novata-Reihe, durch Reveresterung hergestellt (35).

Unterscheidungskriterien für die einzelnen Grundlagen sind in erster Linie die Schmelzbereiche und Hydroxylzahlen (32). Der Einfluß des Partialglyceridgehaltes auf die Nachhärtung von Suppositorien wurde in früheren Arbeiten unterschiedlich beurteilt (4,37). Ein lagerungsbedingtes Ansteigen der Steigschmelzpunkte über 36,5°C wurde nur bei Massen mit Hydroxylzahlen über 25 beobachtet (18).

Systematische Untersuchungen nach Lagerung bis zu 6 Monaten ließen auf einen Zusammenhang zwischen dem Schmelzbereich von Hartfetten und der Schmelzzeitzunahme schließen. Ein Einfluß der Hydroxylzahl war nur bei Novata-Grundmassen mit höheren Werten über 20 - 30 nachweisbar (6). Bei Untersuchung verschiedener Herstellungschargen von Hartfettmassen wurden neben unterschiedlichen Schmelzpunkten, Hydroxylzahlen (38) und Viskositätswerten (129) auch variierende Anteile der enthaltenen Fettsäuren (44) festgestellt. Die wechselnde Zusammensetzung der Grundlagen ist möglicherweise die Ursache für Schmelzzeitunterschiede, die bei Suppositorienpräparaten zwischen jeweils mehreren gelagerten Chargen auftraten (36).

Es sollte daher untersucht werden, inwieweit die Herstellungsverfahren von Hartfettmassen Einflüsse auf die Nachhärtung ausüben. Ferner sollte untersucht werden, ob zwischen der Schmelztemperatur und dem Partialglyceridgehalt frischer Hartfettmassen und den nach Langzeitlagerung erreichten Endwerten

der Schmelzzeit Beziehungen bestehen. In diesem Zusammenhang war es von Interesse, diejenigen Grenzwerte der Schmelztemperaturen sowie des Partialglyceridgehaltes zu ermitteln, bei welchen lagerungsbedingtes Nachhärten nur zu geringfügigen Schmelzzeitverlängerungen führt bzw. solchen, die den Grenzwert der Ph. Eur. 2nd Ed. (9) von 30 Minuten nicht überschreiten.

Es sollte ferner geprüft werden, ob die Nachhärtung bei Hartfettgrundlagen chargenabhängige Unterschiede aufweist und ob gegebenenfalls Zusammenhänge zwischen dem Schmelzverhalten und den Partialglyceridanteilen der Hartfettchargen bestehen.

Hierzu wurden Schmelzzeituntersuchungen, differentialthermoanalytische Messungen und Fettkennzahlbestimmungen durchgeführt.

2.1 Einfluß des Herstellungsverfahrens von Hartfettmassen und ihrer Zusammensetzung auf die Nachhärtung

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, unterscheiden sich die Suppositoriengrundlagen verschiedener Hersteller in ihrem Nachhärtungsverhalten.

So erreichten Suppocire-Massen zumeist nach dreimonatiger Lagerung bei 27,5°C einen Schmelzzeitendwert. Dies trat bei Massen der Reihen Novata und Witepsol häufig erst nach 6 bis 12 Monaten ein.

Solche Unterschiede betreffen nicht nur die Nachhärtungsgeschwindigkeit sondern auch die Endwerte der Schmelzzeit, die von vollständig nachgehärteten Suppositorien erreicht wurden. Diese waren bei den untersuchten Grundlagen der Suppocire-Reihe in der Regel kürzer, als bei Novata- und Witepsol-Massen.

Dabei war ein Einfluß des Schmelzbereiches nachweisbar, da mit zunehmendem Steigschmelzpunkt auch höhere Schmelzzeiten nachgehärteter Zäpfchen resultierten. Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, bestehen in diesem Zusammenhang deutliche Unterschiede zwischen den Hartfettmassen in Abhängigkeit von ihrem Herstellungsverfahren und ihrer Herkunft.

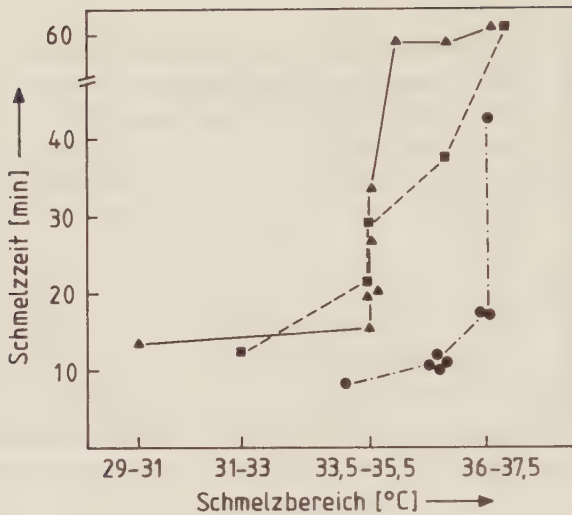


Abb. 6 Zusammenhang zwischen Schmelzzeit und Schmelzbereich (Intervall des Steigschmelzpunktes nach Herstellerangaben) vollständig nachgehärteter Suppositorienmassen verschiedener Hersteller (Lagertemperatur 27,5°C)

●- Suppocire-Massen ■- Witepsol-Massen
▲- Novata-Massen

So trat bei Novata-Massen, welche durch Reveresterung hergestellt werden, ebenso wie bei Witepsol-Massen mit einer Erhöhung des Schmelzbereiches der Hartfette eine Verstärkung der Nachhärtung in Form einer ausgeprägten Erhöhung der Schmelzzeit ein.

Unter der Voraussetzung, daß bei Suppositorien aus reinen Grundmassen keine Schmelzzeiterhöhung über den Grenzwert von 30 Minuten der Ph. Eur. 2nd Ed. (9) eintreten soll, sind nur solche Massen beider Produktreihen geeignet, deren Steigschmelzpunkte ein Intervall von 33,5 - 35,5°C nicht überschreiten. Dies gilt unter der Voraussetzung, daß keine Einflußnahmen anderer Art, beispielsweise über gelöste Wirkstoffe, eintreten. Bei geringfügig höheren Intervallen resultierten ins-

besondere bei Grundlagen der Novata-Reihe lagerungsbedingte Zunahmen der Schmelzzeit auf mehr als eine Stunde.

Kurze Schmelzzeiten von weniger als 15 Minuten konnten bei gelagerten Suppositorien der Grundmassen Novata AB und Witepsol H32 festgestellt werden. Beide Hartfette weisen Steigschmelzpunkte auf, die deutlich unterhalb der Körpertemperatur liegen.

Die untersuchten, nach dem Umesterungsverfahren hergestellten Suppocire-Massen zeigten auch bei hohen Intervallen des Steigschmelzpunktes von $36 - 37,5^{\circ}\text{C}$ nach Lagerung kurze Schmelzzeiten von etwa 17,5 Minuten. Die Abhängigkeit einer Nachhärtung vom Schmelzbereich der Massen war dabei schwächer ausgeprägt als bei Novata- und Witepsol-Massen. Eine Ausnahme stellte die Grundlage Suppocire NA dar, die trotz eines vergleichbaren Schmelzintervalls von $36 - 37,5^{\circ}\text{C}$ ihre Schmelzzeit lagerungsbedingt von 14,1 auf 42,6 Minuten erhöhte. Bei der Herstellung dieser Masse werden niedrig schmelzende Anteile abgetrennt, so daß sie in der Zusammensetzung des Fettsäureanteils den reveresterten Massen ähnlich ist. Neben dem hohen Schmelzbereich weist sie außerdem eine hohe Hydroxylzahl auf.

Dem Partialglyceridanteil, der bei der Herstellung in Abhängigkeit von der Glycerinmenge des Ansatzes entsteht, kommt für die lagerungsbedingt auftretenden Schmelzzeitendwerte deutlich geringere Bedeutung zu (Abb. 7).

Für Novata-Massen mit einem Steigschmelzpunkt zwischen $33,5^{\circ}\text{C}$ und $35,5^{\circ}\text{C}$ wurde ein Ansteigen der Schmelzzeit auf Werte über 30 Minuten auch bei vollständig nachgehärteten Suppositorien nur bei höheren Hydroxylzahlen im Bereich von 30 - 45 festgestellt.

Suppocire-Massen, welche zwischen $35,5^{\circ}\text{C}$ und $36,5^{\circ}\text{C}$ schmelzen, zeigten keine Beziehung zwischen dem Gehalt an Mono- und Diglyceriden und der Schmelzzeit nach Lagerung. Bei den Suppocire-Grundlagen mit Steigschmelzpunkten zwischen $36,0^{\circ}\text{C}$ und $37,5^{\circ}\text{C}$ konnte ein Einfluß nur für die Masse Suppocire NA nachgewiesen werden.

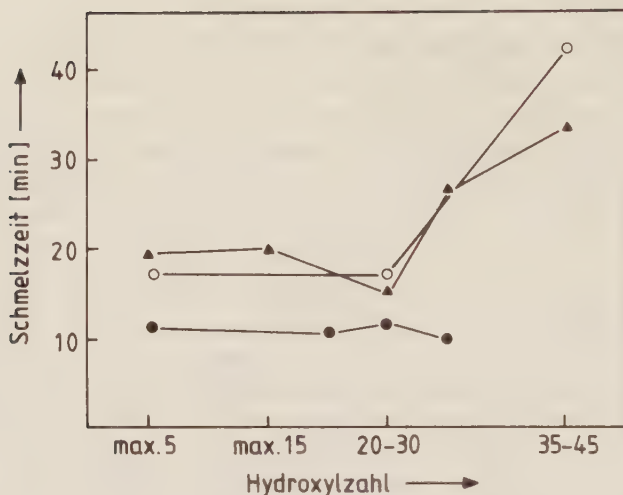


Abb. 7 Beziehung zwischen Schmelzzeit und Hydroxylzahl vollständig nachgehärteter Suppositorienmassen verschiedener Hersteller (Lagertemperatur 27,5°C, Lagerzeit 1 Jahr)

- ▲- Novata-Massen (Steigschmelzpunkt 33,5-35,5°C)
- Suppocire-Massen (Steigschmelzpunkt 36,0-37,5°C)
- Suppocire-Massen (Steigschmelzpunkt 35,0-36,5°C)

2.2 Auswirkung verschiedener Herstellungschargen einer Hartfettmasse auf die Verlängerung der Schmelzzeit bei Lagerung

Die Chargenabhängigkeit der Schmelzzeitzunahme wurde an jeweils 2 - 3 verschiedenen Chargen von 13 Hartfettmassen untersucht. Die Lagerung erfolgte bei 27,5°C, Schmelzzeiten wurden zu Beginn des Versuches sowie nach 3, 6 und 12 Monaten gemessen.

Die verschiedenen Chargen einiger Suppositoriengrundlagen, beispielsweise der Masse Novata 299, zeigten praktisch identische Schmelzzeitverlängerungen. Bei anderen Grundlagen waren chargenabhängig deutliche Unterschiede sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Ausmaß der Nachhärtung zu beobachten. So

verlangsamte sich bei der Masse Witepsol W35 die Schmelzzeitzunahme einer Charge bereits nach 3 Monaten deutlich, während dies bei der anderen erst nach 6 Monaten festgestellt werden konnte. Die nach einem Jahr erreichten Endwerte der Schmelzzeit unterschieden sich um 50% (Abb. 8).

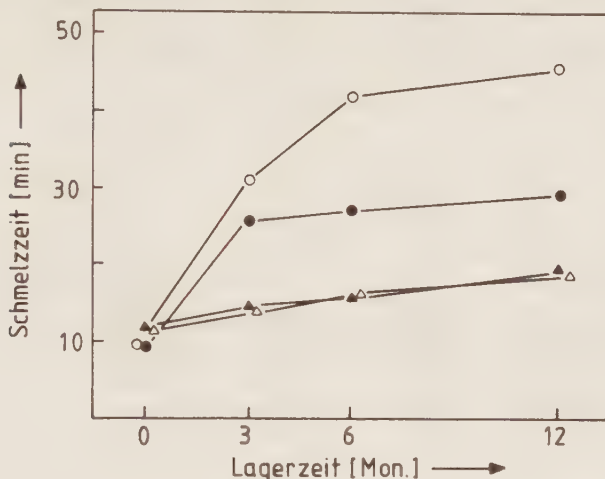


Abb. 8 Chargenabhängigkeit der Schmelzzeitzunahme verschiedener Suppositoriengrundlagen in Abhängigkeit von ihrer Lagerzeit (Lagertemperatur 27,5°C)

- Witepsol W35 Charge A -○- Witepsol W35 Charge B
- ▲- Novata 299 Charge A -△- Novata 299 Charge B

Von solchen Abweichungen abgesehen verhielten sich Hartfettmassen der Produktreihen Novata und Witepsol in ihren chargenabhängigen Schmelzzeitänderungen ähnlich (Abb. 9).

Folgende Schlußfolgerungen lassen sich daraus ziehen:

- Diejenige Charge einer Hartfettmasse mit dem höchsten Ausgangswert der Schmelzzeit frisch hergestellter Suppositorien erreicht im allgemeinen auch den höchsten Endwert bei der Nachhärtung.

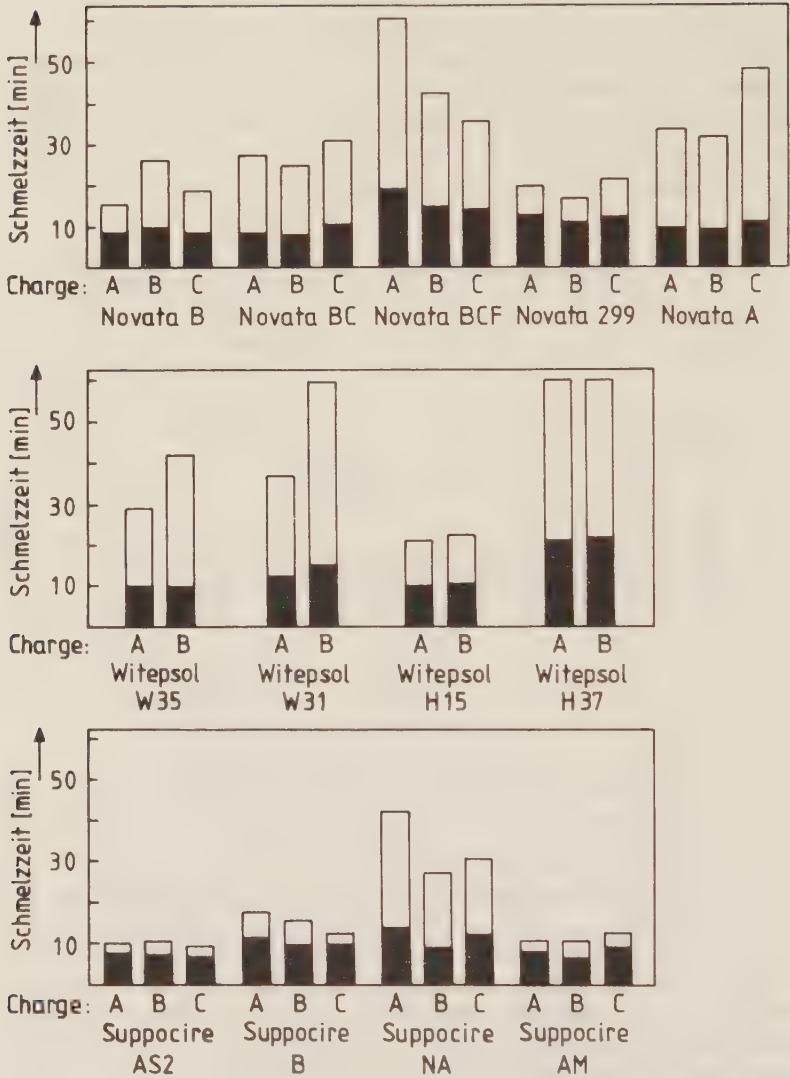


Abb. 9 Chargenabhängigkeit der lagerungsbedingten Schmelzeitzunahme bei den Hartfettmassen Novata, Witepsol und Suppocire nach einjähriger Lagerung bei 27,5°C

■ Ausgangswert

□ nachgehärtet

- Kleine Schmelzzeitunterschiede von 2 bis 3 Minuten können sich bei Chargen von Hartfettmassen mit hohen Steigschmelzpunkten bis zu 37°C im Verlauf einer Lagerung auf Unterschiede von mehr als 20 Minuten vergrößern.
- Hartfettmassen, deren Steigschmelzpunkte nach den Angaben der Hersteller unter 35,5°C liegen, zeigen ein einheitliches Nachhärtungsverhalten. Die nach Lagerung auftretenden Schmelzzeitunterschiede betragen bei Massen mit Hydroxylzahlen bis etwa 40 in der Regel weniger als 10 Minuten. Bei höheren Hydroxylzahlen können Schmelzzeitunterschiede von etwa 16 Minuten eintreten.

Davon abweichend war bei den Massen Suppocire AM, AS2 und B festzustellen, daß trotz höherer Steigschmelzpunkte über 35°C sowohl die Schmelzzeitunahmen als auch die Chargenunterschiede weniger ausgeprägt waren als bei den anderen untersuchten Hartfettmassen. Eine Ausnahme bildete die Grundlage Suppocire NA. Diese Masse mit hoher Hydroxylzahl und hohem Schmelzbereich unterscheidet sich insbesondere in ihrem Herstellungsverfahren, bei welchem der Anteil kürzerkettiger Fettsäuren vermindert wird.

2.3 Zur Ursache von chargenabhängigen Schmelzzeitunterschieden

Wie die Ergebnisse der Schmelzzeituntersuchungen zeigen, können zwischen verschiedenen Chargen der gleichen Hartfettmasse ausgeprägte Unterschiede des Nachhärtungsverhaltens auftreten.

Da ein Zusammenhang zwischen den Steigschmelzpunkten der Grundlagen und den nach Lagerung erreichten Endwerten der Schmelzzeit besteht, wurde mittels Differentialthermoanalyse das Schmelzverhalten an jeweils 2 Chargen der Massen Suppocire NA, Witepsol H15 und Novata A untersucht. Hierzu wurden Schmelzkurven nach klarem Aufschmelzen und Erstarren der Massen (Messung ein Tag nach dem Erstarren) und nach mehr als einjähriger

Lagerung bei 27,5°C bis zur vollständigen Nachhärtung aufgenommen und die Schmelzzeiten gemessen.

Die sehr deutlichen chargenabhängigen Einflußnahmen auf die Nachhärtung lassen sich verhältnismäßig kleinen Unterschieden des Schmelzverhaltens der verschiedenen Chargen zuordnen:

Die bei der Grundlage Suppocire NA erhaltenen Schmelzkurven sind in Abbildung 10 dargestellt. Neben der lagerungsbedingten Verschiebung des Schmelzmaximums zu höheren Temperaturen (124) sind Chargenunterschiede in Form kleiner Abweichungen im Verlauf der Schmelzkurven zu erkennen. So differieren die Schmelzmaxima der beiden untersuchten Chargen vor Lagerung um 0,4°C, nach Lagerung um 0,7°C.

Diese Ergebnisse zeigen gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Schmelzzeiten (Tab. 2). Ein Maximum bei 27,5°C, welches bei manchen gelagerten Proben zu erkennen ist, deutet auf Hartfettanteile hin, die bei dieser Lagertemperatur geschmolzen vorlagen.

Bei der Masse Witepsol H15 ist festzustellen, daß beide Chargen zu Beginn der Lagerung 2 getrennte Schmelzmaxima besaßen, während nach der Lagerung nur noch eines auftrat und geringfügige Schmelzzeitunterschiede zu beobachten waren.

Die Schmelzkurven der gelagerten Chargen der Grundmasse Novata A wichen deutlich voneinander ab. Während bei der einen die Temperatur des Schmelzmaximums fast unverändert bei 34,8°C verblieb und sich eine Schulter im Kurvenverlauf bei 36,5°C ausbildete, war bei der anderen ein deutlicher Anstieg feststellbar. Die Schmelzzeiten lieferten keinen Hinweis auf Chargenunterschiede.

Neben der Bestimmung der Schmelzmaxima war eine näherungsweise Ermittlung der Schmelzenthalpie möglich, die der Fläche unter der Schmelzkurve proportional ist. Lagerungsbedingte Erhöhungen um etwa 18 bzw. 10% traten bei den untersuchten Chargen der Masse Novata A auf.

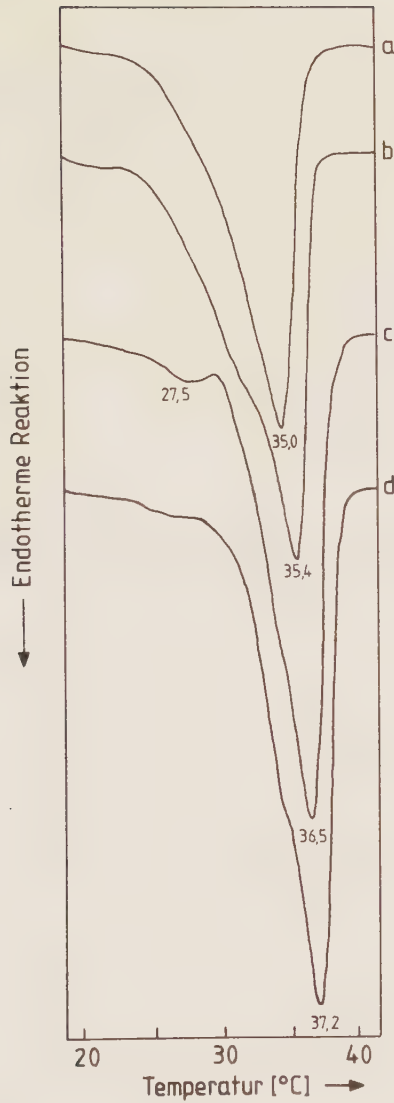


Abb. 10 Schmelzkurven von zwei Chargen Suppocire NA in Abhängigkeit von der Lagerung bei 27,5°C bis zur Beendigung des Nachhärtungsvorganges

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| a Charge B nach Aufschmelzen | c Charge B nach Lagerung |
| b Charge A nach Aufschmelzen | d Charge A nach Lagerung |

Grundmasse/ Charge	Schmelzmaximum (°C)		Schmelzenthalpie (J/g)		Schmelzzeit		
	frisch	gelagert	frisch	gelagert	frisch	gelagert	
Suppocire NA/ A	35,4	37,2	140	148	14'05"	41'41"	
	/ B	35,0	36,5	124	138	9'11"	27'27"
Witepsol H15/ A	29,5; 35,4	35,5	145	148	10'08"	20'16"	
	/ B	30,0; 35,4	36,1	147	150	10'44"	23'25"
Novata A	/ A	34,7	34,8; (36,5)	147	173	9'12"	33'49"
	/ B	34,6	37,1	134	147	9'10"	32'02"

Tab. 2 Lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens in Abhängigkeit von der Lagerung bei 27,5°C bis zur Beendigung des Nachhärtungsvorganges

Die ermittelten Schmelzmaxima lagen häufig außerhalb des Temperaturbereiches, der von den Herstellern als Steigschmelzpunkt DAB 8 für die jeweiligen Massen angegeben wird. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden entsprechenden Einfluß auf die Ergebnisse nehmen.

Einflüsse der bei beiden Chargen der Grundmasse Novata A bestimmten Säurezahlen 0,39 bzw. 0,41 sowie der Hydroxylzahlen 42,2 bzw. 38,1 waren nicht festzustellen.

Aus den Ergebnissen der differentialthermoanalytischen Untersuchungen können in Verbindung mit den Schmelzzeitbestimmungen folgende Aussagen abgeleitet werden:

- Erreicht die Temperatur des Schmelzmaximums Werte bis 35°C, oder sind in der Masse hoch und niedrig schmelzende Anteile enthalten, wie bei der frisch erstarrten Grundmasse Witepsol H15, so resultieren kurze Schmelzzeiten der Suppositorien von etwa 10 Minuten.
- Schmelzmaxima zwischen 35,0°C und 36,5°C entsprechen in der Regel Schmelzzeiten bis zu 30 Minuten. Chargenunterschiede

der Schmelzmaxima von $0,4^{\circ}\text{C}$ und $0,6^{\circ}\text{C}$, die bei der Grundmasse Suppocire NA vor und bei der Masse Witepsol H15 nach Lagerung ermittelt wurden, können geringfügige Schmelzzeitunterschiede verursachen.

- Erreichen die Schmelzmaxima Werte im Bereich der Körpertemperatur, so resultieren Schmelzzeiten von über 30 Minuten. Chargenunterschiede von $0,7^{\circ}\text{C}$ können Schmelzzeitunterschiede nach Lagerung von 50% bewirken, wie sie beispielsweise bei der Masse Suppocire NA auftraten.

Diskussion der Ergebnisse

Die Eignung von Hartfettmassen für die Herstellung von Suppositorien mit ausreichender physikalischer Stabilität ist abhängig von ihrer Zusammensetzung. Diese wird durch das Herstellungsverfahren mitbestimmt.

Eine Verminderung niedrig schmelzender Bestandteile, wie sie insbesondere im Reveresterungsverfahren durch Abtrennung von Fettsäureanteilen erreicht wird (41), bietet im Hinblick auf die Nachhärtung keinen Vorteil. Wie an binären Mischungen einsäuriger Triglyceride gezeigt wurde, treten eutektische Effekte auf, die bei Fettsäuren mit kürzerer Kettenlänge stärker ausgeprägt sind (42). Dies stimmt mit der Beobachtung kürzerer Schmelzzeiten und deren verminderter Zunahme trotz höherer Schmelzbereiche bei nach dem Umesterungsverfahren hergestellten Hartfettmassen überein.

Die Bildung von Eutektika dürfte auch als Grund für den geringen Einfluß des Partialglyceridgehaltes auf die Schmelzzeit von Suppositorien anzusehen sein. Ein Zusammenhang läge nahe, da einsäurige Partialglyceride bei höheren Temperaturen schmelzen als entsprechende Triglyceride (43).

Die Nachhärtungsgeschwindigkeit ist ebenfalls von der Zusammensetzung der Massen abhängig. Niedrig schmelzende Anteile bewirken eine Verminderung des Solid Fat Indexes^{+) in Abhän-}

^{+) Unter dem Solid Fat Index wird der Prozentsatz von festen Glyceriden zu flüssigen Glyceriden in Abhängigkeit von der Temperatur verstanden (35).}

gigkeit von der Aufbewahrungstemperatur (35,70). Beim Vorliegen flüssiger Anteile laufen Modifikationsänderungen beschleunigt ab (44,45). Daher werden von Massen, die nach dem Umestungsverfahren hergestellt werden, schneller Endwerte der Schmelzzeit erreicht.

Der Einfluß der Schmelztemperatur auf die Schmelzzeit von Suppositorien ist bei allen untersuchten Produktreihen nachweisbar. Er ist vor allem für Novata- und Witepsol-Massen von Bedeutung. Bei den zur Verfügung stehenden Massen waren, sofern ihre von den Herstellern angegebenen Intervalle des Steigschmelzpunktes eine Temperatur von 35,5°C überschritten, Zunahmen der Schmelzzeiten auf über 30 Minuten zu beobachten, die neueren Arzneibuchanforderungen nicht entsprechen (9).

Unterschiedliche Endwerte der Schmelzzeit verschiedener Chargen einer Grundmasse sind in der Regel mit thermoanalytisch bestimmten Schmelzmaxima in Beziehung zu setzen. Die lange Schmelzzeit der Grundmasse Novata A nach Lagerung scheint bei Charge A mit der hohen Schmelzenthalpie in Zusammenhang zu stehen.

Die von den Chargen der Grundmasse Witepsol H15 nach Lagerung erreichten Werte der Schmelzenthalpie liegen geringfügig über den Ergebnissen anderer Autoren, die 138 J/g bzw. 34,27 cal/g (143 J/g) angeben (35,40), wobei diese Ergebnisse von den jeweiligen Versuchsbedingungen abhängig sind (48).

Die seitens der Hersteller von Zäpfchenmassen in Anspruch genommenen Intervalle der Steigschmelzpunkte von 1,5°C bis 2,0°C (34,35,128) lassen erhebliche chargenabhängige Einflüsse auf die physikalische Stabilität zu. In Anbetracht der Schwankungsbreite der Steigschmelzpunktbestimmung erscheint deshalb ihre Eignung für eine ausreichende Charakterisierung von Suppositoriengrundlagen als fraglich. Gleiches gilt für die Herstellerangaben zu den Hydroxylzahlen der Massen und ihre Bestimmung.

Die Nachhärtung scheint auch von der Zufallsverteilung der Fettsäuren auf die Glyceride abhängig zu sein. So fand MOES eine erheblich verminderte lagerungsbedingte Schmelzzeitverlängerung nach Randomisierung der Fettsäureverteilung bei

einer handelsüblichen Hartfettmasse (18). Dies legt nahe, daß die Einstellung von Schmelztemperaturen und Fettkennzahlen bei Hartfettmassen durch Verschneiden erfolgt und die einheitliche Zusammensetzung verschiedener Hartfettchargen erschwert wird.

II. Auswirkungen der physikalischen Instabilität von Hartfett auf das Fließverhalten von Zäpfchenschmelzen bei Rektaltemperatur

Das Viskositätsverhalten von Zäpfchenschmelzen findet fast ausschließlich Interesse im Zusammenhang mit der Verhinderung sedimentationsbedingt auftretender Fehldosierungen bei der Suppositorienherstellung (49,50).

In diesem Zusammenhang wird der Einsatz viskositätserhöhender Hilfsstoffe, wie beispielsweise kolloidaler Kieselsäure, Metallseifen und Glycerinmonostearat beschrieben (51-57) und deren Einfluß auf die Dosierungsgenauigkeit untersucht (58-60). Dabei konnten strukturviskoses Fließverhalten, thixotrope Effekte sowie Unterschiede zwischen den Schmelzen verschiedener Hartfettmassen nachgewiesen werden (52,53,55-57,60,61).

Untersuchungen von MOES zeigten, daß ein durch viskositätserhöhende Hilfsstoffe bewirkter Anstieg der Fließgrenzen zugleich zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit von Paracetamol führte (62).

Die vorliegenden, im Zusammenhang mit Nachhärtungsproblemen durchgeführten Untersuchungen hatten deshalb das Ziel, an handelsüblichen Suppositorien Änderungen des Fließverhaltens aufgrund von Nachhärtungserscheinungen zu untersuchen und die Abhängigkeit der rheologischen Veränderungen von Lagertemperatur und Lagerzeit an reinen Grundmassen zu bestimmen.

Dazu wurde eine rotationsviskosimetrische Meßeinrichtung eingesetzt, welche nach kurzer Temperierzeit die Aufnahme von Fließkurven auch bei Schmelzen einzelner Suppositorien ermöglichte. In diesem Zusammenhang sollten auch die Auswirkungen der physiologisch und pathologisch bedingten Schwankungen unterworfenen Rektaltemperatur überprüft werden.

1. Einfluß der Nachhärtung auf das Fließverhalten von Zäpfchenschmelzen bei Fertigarzneimitteln

Lagerungsbedingte Änderungen des Fließverhaltens wurden bisher allein an Modellrezepturen untersucht, wobei der Einfluß der Lagerzeit nur nach kurzzeitiger Lagerung bei 30°C geprüft werden konnte (64). Durch Anwendung einer Meßeinrichtung mit einem Füllvolumen von etwa 1 ml war es möglich, Fließkurven einzelner Suppositorien bei einer Meßtemperatur von 37,0°C nach einer Temperierzeit von jeweils einer Stunde aufzunehmen.

Zäpfchenpräparate, die mehr als 5 Jahre bei 20°C gelagert worden waren, wiesen deutliche Unterschiede des Fließverhaltens auf (Abb. 11).

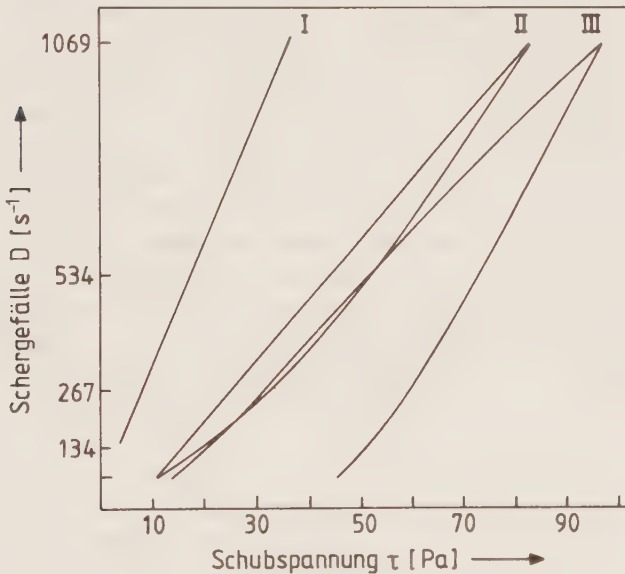


Abb. 11 Fließverhalten von 3 Suppositorienpräparaten nach mehr als fünfjähriger Lagerung bei 20°C
(Mittelwerte von 3 Suppositorien, Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$, Meßtemperatur 37,0°C)
I Präparat 177 II Präparat 176 III Präparat 178

Neben idealviskosem Verhalten (Präparat 177), das mit einer klaren Schmelze dieser Suppositorien einherging, wurde bei den Präparaten 176 und 178 plastisches Fließverhalten mit unterschiedlich ausgeprägter Thixotropie festgestellt. Die Schmelzen dieser Präparate waren eingetrübt. Die Viskosität erreichte beim idealviskosen Präparat 177 den Wert von 34,8 mPas, während sie bei den Präparaten 176 und 178 (Schergefälle $D = 1069 \text{ s}^{-1}$) 77,8 bzw. 90,6 mPas betrug.

Um festzustellen, ob lagerungsbedingte Nachhärtungsvorgänge zu reversiblen Umwandlungen und damit zu anderem Fließverhalten führen, wurden Suppositorien von 10 Präparaten, die über 5 Jahre gelagert waren, bei 45°C vollständig aufgeschmolzen und nach dem Erstarren in gleicher Weise wie die nicht bei 45°C aufgeschmolzenen Suppositorien geprüft. Nach Untersuchungen in unserem Arbeitskreis (5,39) kann durch Aufschmelzen der Modifikationswechsel $\beta' \rightarrow \beta_i$ nach β' rückläufig gemacht werden. Auf diese Weise liegt der ursprüngliche physikalisch-chemische Zustand des Suppositoriums nach seiner Herstellung vor.

Bei 3 Präparaten, die idealviskoses Fließverhalten zeigten, traten auch nach Aufschmelzen bei 45°C praktisch keine Veränderungen ein. Ihre Viskositätswerte betrugen 44,8, 57,3 und 113,3 mPas, die Aufhebung der Nachhärtung bewirkte lediglich eine Abnahme von maximal 2,2%. Strukturviskose Zäpfchenschmelzen wurden durch das Aufschmelzen in der Regel viskositätsvermindert (Abb. 12).

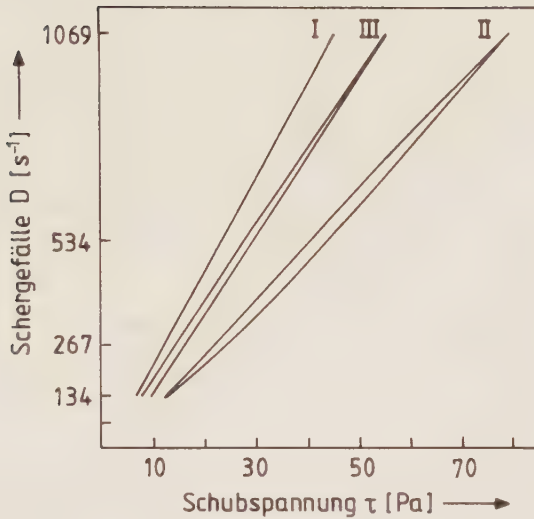


Abb. 12 Einfluß des Aufschmelzens bei 45°C auf das Fließverhalten gelagerter Suppositorienpräparate bei $37,0^{\circ}\text{C}$ Meßtemperatur
(Lagertemperatur 20°C ; Lagerzeit >60 Monate;
Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

- I Präparat Nr. 62 gelagert und identische Fließgerade nach Aufschmelzen
- II Präparat Nr. 175 gelagert
- III Präparat Nr. 175 nach Aufschmelzen

Um die Viskositätsabnahme zu beurteilen, können nur solche Werte in Beziehung gesetzt werden, die mit gleicher Scherbelastung ermittelt wurden. Viskositätsabnahmen konnten bei 7 der 10 untersuchten Präparate nachgewiesen werden. Sie betrugen bis zu 57% (Tab. 3).

Präparat Nr.	19	25	63	173	174	175	176
Viskosität (mPas)							
nach Lagerung (>5 Jahre/20°C)	269,0	74,6	194,4	115,7	115,7	81,5	96,5
nach Aufschmelzen bei 45°C	175,4	68,9	178,6	49,5	66,7	54,3	61,3
Abnahme %	34	8	8	57	42	33	37

Tab. 3 Abnahme der Viskosität strukturviskoser Schmelzen von Suppositorienpräparaten nach Aufhebung von Nachhärtungsvorgängen mittels Aufschmelzen bei 45°C (Aufsteigender Kurvenast, Schergefälle $D = 534 \text{ s}^{-1}$, Meßtemperatur 37,0°C)

Bei nachgehärteten Suppositorien lagen die Viskositätswerte zwischen 44,8 mPas und 269,0 mPas, bei Proben, die nach Aufhebung der Nachhärtung frisch erstarrt waren, zwischen 44,1 mPas und 178,6 mPas.

Zwischen den lagerungsbedingten Veränderungen der Strukturviskosität und den im gleichen Zeitraum zu beobachtenden Schmelzzeitverlängerungen besteht erwartungsgemäß kein Zusammenhang. So trat beispielsweise bei Präparat 25 eine Schmelzzeitzunahme um 110% ein, während die durch Aufschmelzen festgestellte Viskositätserhöhung im gleichen Zeitraum nur 8% betrug. Im Gegensatz dazu stand bei Präparat 19 einer Schmelzzeitzunahme von 52% eine Viskositätserhöhung von 53% gegenüber.

2. Einfluß der Lagerbedingungen auf das Fließverhalten von Schmelzen reiner Hartfettmassen

Nachdem im vorangegangenen Kapitel der Einfluß einer mehr als fünfjährigen Lagerung von Suppositorienpräparaten auf die Strukturviskosität ihrer Schmelzen dargelegt wurde, sollten am Beispiel des Verhaltens reiner Hartfettmassen die Auswirkungen unterschiedlicher Lagerzeiten und Lagertemperaturen auf das rheologische Verhalten von Hartfettschmelzen untersucht werden.

2.1 Einfluß der Lagerzeit

Veränderungen des Fließverhaltens von Hartfettschmelzen im Verlauf einer Lagerung bei 25°C wurden an den Massen Novata A (Schmelzintervall 33,5 - 35,5°C) und Suppocire NA (Schmelzintervall 36,0 - 37,5°C) untersucht. Aus diesen wurden wirkstofffreie Zäpfchen gegossen.

Frisch hergestellte Zäpfchen zeigten bei beiden Massen idealviskose Eigenschaften (Messung einen Tag nach der Herstellung). Mit fortschreitender Lagerung trat jedoch bei Messungen bei einer Temperatur von 37,0°C plastisches Verhalten mit zunehmender Thixotropie auf (Abb. 13, 14). Die von der Hysterese-kurve eingeschlossene Fläche betrug bei der Hartfettmasse Novata A nach 3 Monaten etwa 6000 mPa/s und stieg binnen eines Jahres auf etwa 37650 mPa/s an.

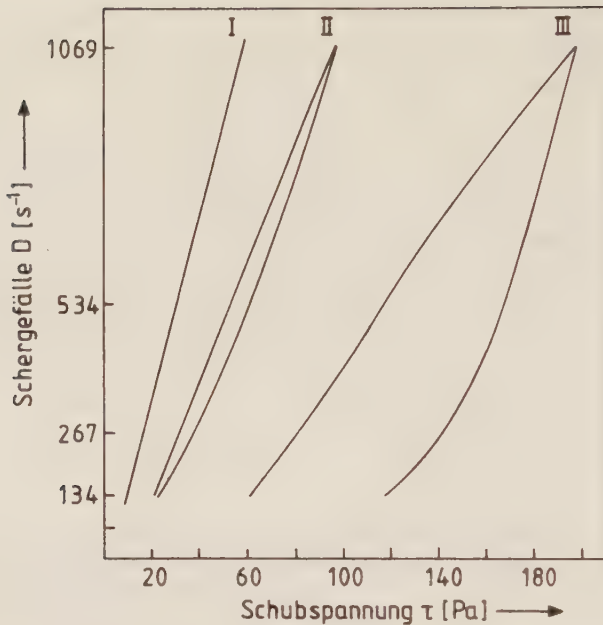


Abb. 13 Veränderung des Fließverhaltens der Hartfettmasse Novata A im Verlauf einer Lagerung bei 25°C (Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

- I Fließverhalten zu Beginn der Lagerung
- II Fließverhalten nach 3 Monaten
- III Fließverhalten nach 12 Monaten

Die Viskosität der Hartfettmasse Suppocire NA lag zu Beginn der Lagerung mit 37,7 mPas deutlich unterhalb des bei der Masse Novata A ermittelten Wertes von 57,7 mPas. Eine geringe Thixotropie konnte bei dieser Masse erst nach 6 Monaten festgestellt werden, die entsprechende, von Auf- und Abwärtskurve eingeschlossene Fläche betrug 2722 mPa/s. Die Fortführung der Lagerung bis zu einem Jahr bewirkte eine erhebliche Zunahme dieser Hystereseefläche auf etwa 35100 mPa/s.

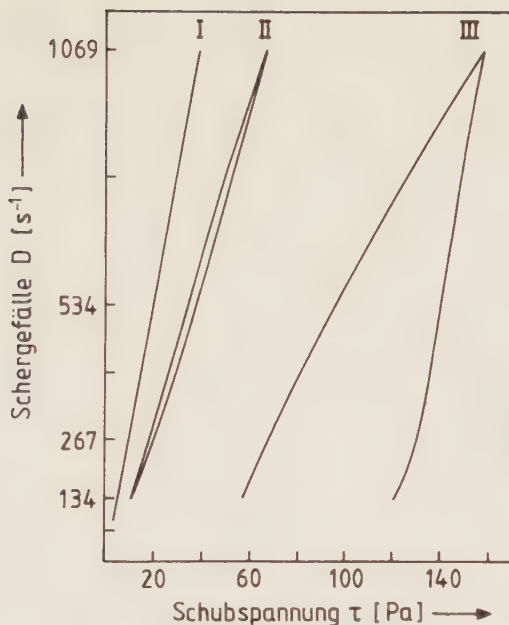


Abb. 14 Veränderungen des Fließverhaltens der Hartfettmasse Suppocire NA im Verlauf einer Lagerung bei 25°C

(Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

I Fließverhalten zu Beginn der Lagerung

II Fließverhalten nach 6 Monaten

III Fließverhalten nach 12 Monaten

Aufgrund der Normierung der Prüfbedingungen konnten die aus den aufwärts gerichteten Kurvenästen ermittelten Viskositätswerte mit der Lagerzeit in Beziehung gesetzt werden (Abb. 15).

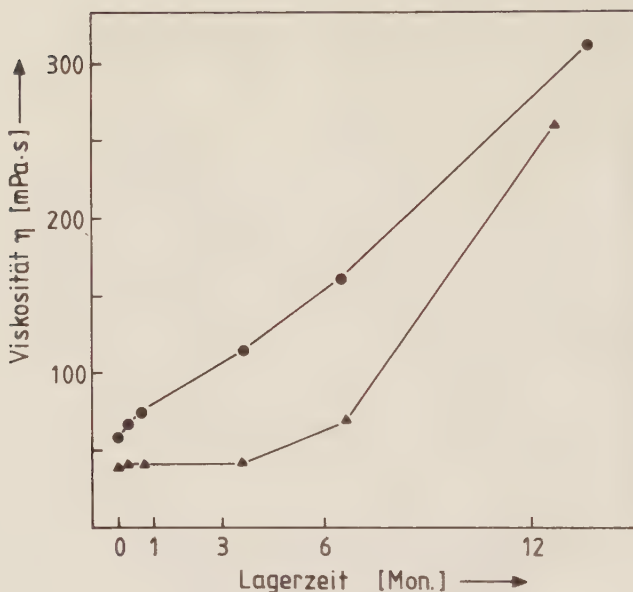


Abb. 15 Lagerungsbedingte Viskositätsänderung der Hartfettmassen Novata A und Suppocire NA (Lagertemperatur 25°C, Schergefälle $D = 534 \text{ s}^{-1}$, Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

-●- Novata A

-▲- Suppocire NA

Die Hartfettmasse Novata A zeigte dabei eine nahezu lineare Zunahme der Viskosität (Korrelationskoeffizient 0,9959), welche mit einer Geschwindigkeit von 21,2 mPas/Monat erfolgte. Bei der Hartfettmasse Suppocire NA war hingegen innerhalb der ersten 3 Monate der Lagerung keine Erhöhung zu beobachten. Nach 6 Monaten war der Viskositätswert auf 69,9 mPas angestiegen und nahm nach einem Jahr auf etwa das Sechsfache des Ausgangswertes zu.

Neben den rheologischen Veränderungen wurden bei beiden Suppositoriengrundlagen auch die Schmelzzeitzunahmen im Verlauf der Lagerung bestimmt. Dabei wurde keine Proportionalität zwischen den Veränderungen von Viskosität und Schmelzzeit beobachtet.

Bezugnehmend auf die im Kapitel I.2.2 festgestellten chargen-abhängigen Unterschiede des Schmelzverhaltens bei Lagerung ließen sich entsprechende chargenabhängige Unterschiede auch für lagerungsbedingte Zunahmen der Viskosität und der Thixotropie nachweisen. So konnten bei 2 verschiedenen Chargen der Hartfettmasse Suppocire NA folgende Unterschiede festgestellt werden (Tab. 4).

Fließverhalten	Suppocire NA	
	Charge A	Charge C
Viskosität (mPas) ($D = 534 \text{ s}^{-1}$)	261,8	58,7
Hysterese-Fläche (mPa/s)	37652	ca. 90

Tab. 4 Rheologische Eigenschaften zweier Chargen der Hartfettmasse Suppocire NA
(Lagerzeit Charge A: 12 Monate; Lagerzeit Charge C: 42 Monate, Lagertemperatur 25°C, Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

Obwohl die Charge A mit einer Lagerdauer von 12 Monaten noch nicht die volle Nachhärtungszeit durchlaufen hatte, lagen sowohl der Viskositäts- als auch der Thixotropiewert erheblich höher als bei der 42 Monate gelagerten Charge C.

2.2 Einfluß der Lagertemperatur

Der Einfluß der Temperatur auf lagerungsbedingte Änderungen der Fließeigenschaften wurde an den Hartfettmassen Novata AB, Novata BC sowie Suppocire B und Suppocire NA (Charge C) untersucht, die im Zusammenhang mit Schmelzzeituntersuchungen etwa 3,5 Jahre bei 4°C, 25°C und 30°C gelagert worden waren.

Die Schutzlagerung bei 4°C bewirkte eine Stabilisierung des Fließverhaltens von Hartfettmassen. Dies ergaben Untersuchungen frisch hergestellter und bei 4°C gelagerter Suppositorien der Grundlagen Novata AB und Novata BC, welche jeweils zu übereinstimmenden Ergebnissen führten.

Zwischen den Massen bestanden jedoch erhebliche Unterschiede bezüglich ihrer rheologischen Eigenschaften. Neben ideal-viskosem Fließverhalten konnte auch, wie bei der Hartfettmasse Suppocire B, strukturviskoses Verhalten auftreten (Abb. 16).

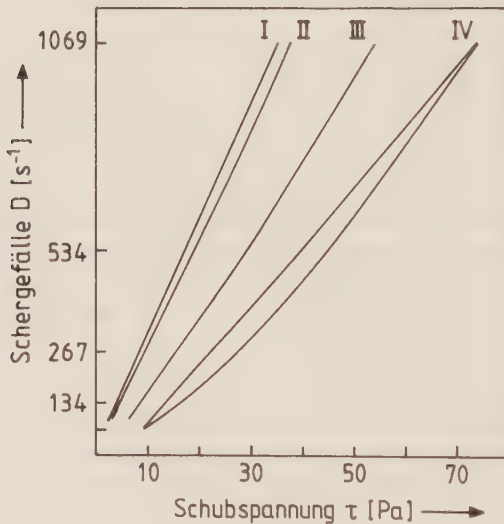


Abb. 16 Fließverhalten reiner Hartfettmassen nach etwa 3,5-jähriger Lagerung bei 4°C
(Drehkörperbeschleunigung $\alpha = 64 \text{ U/min}^2$)

I	Novata AB	III	Novata B
II	Suppocire NA	IV	Suppocire B

Lagerung bei 25°C führte zu einer starken Differenzierung des Fließverhaltens. Während sich die Grundlage Novata AB im Vergleich zur Lagerung bei 4°C unverändert verhielt, waren bei der Hartfettmasse Suppocire NA sowohl eine geringe Verschiebung der Fließkurve zu höheren Schubspannungswerten als auch schwache Strukturviskosität feststellbar. In erheblich stärkerem Umfang waren solche Veränderungen bei den Grundlagen Suppocire B und insbesondere Novata BC zu beobachten (Abb. 17).

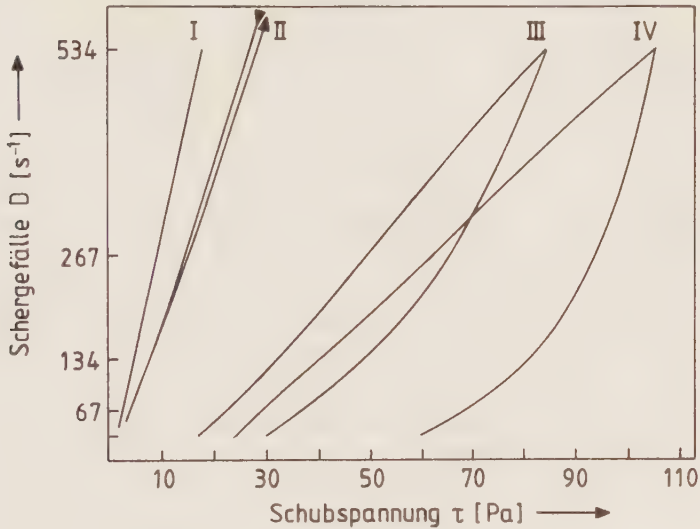


Abb. 17 Fließverhalten reiner Hartfettmassen nach etwa 3,5-jähriger Lagerung bei 25°C
(Drehkörperbeschleunigung $n = 64 \text{ U/min}^2$)

I	Novata AB	III	Suppocire B
II	Suppocire NA	IV	Novata BC

Eine Erhöhung der Lagertemperatur auf 30°C wirkte sich auf die geprüften Hartfettmassen unterschiedlich aus. Bei der Masse Novata AB bewirkte auch diese Temperatur keine Änderung des Fließverhaltens. Die Hartfettmasse Novata BC zeigte hin-

gegen eine Zunahme der von der Hysteresekurve eingeschlossenen Fläche von etwa 20%, während die Viskosität, bezogen auf ein Schergefälle von 534 s^{-1} , um 20 mPas abnahm (Abb. 18).

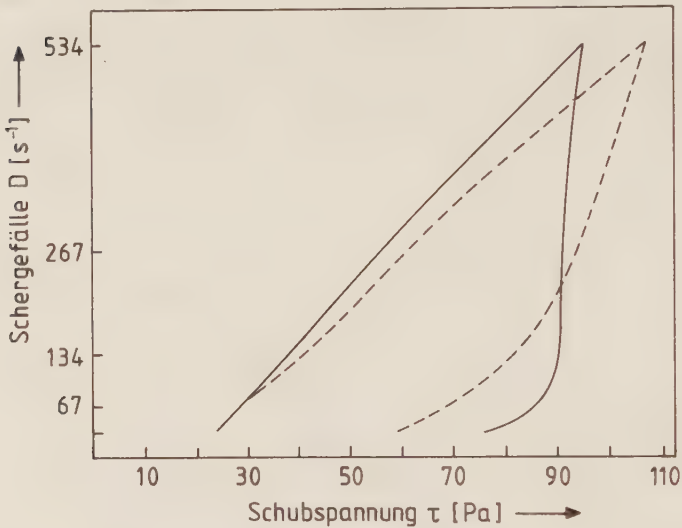


Abb. 18 Fließverhalten der Hartfettmasse Novata BC nach etwa 3,5-jähriger Lagerung bei 25°C und 30°C (Drehkörperbeschleunigung $n = 64 \text{ U/min}^2$)

--- Fließverhalten nach Lagerung bei 25°C
— Fließverhalten nach Lagerung bei 30°C

Die deutlichsten Unterschiede des Fließverhaltens nach Lagerung bei 25°C und 30°C wurden bei der Suppositoriengrundlage Suppocire NA (Charge C) beobachtet. Neben dem zu höheren Schubspannungswerten verschobenen Kurvenverlauf nach Lagerung bei 30°C war eine erhebliche Zunahme der Thixotropie festzustellen, die auf eine verstärkte Gerüstbildung hinweist (Abb. 19).

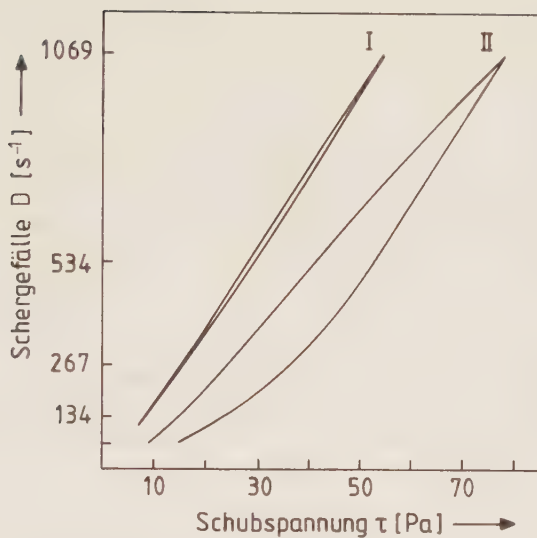


Abb. 19 Fließverhalten der Hartfettmasse Suppocire NA (Charge C) nach etwa 3,5-jähriger Lagerung bei 25°C und 30°C (Drehkörperbeschleunigung $n = 64 \text{ U/min}^2$)

I Fließverhalten nach Lagerung bei 25°C
II Fließverhalten nach Lagerung bei 30°C

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, betrug die Viskosität der Hartfettmasse Novata AB unabhängig von der Lagertemperatur etwa 33,4 mPas. Dieser Wert war aufgrund des idealviskosen Fließverhaltens der Schmelzen bei jedem Schergefälle konstant. Bei den übrigen Massen wurden nach Lagerung bei 4°C Werte zwischen 35,2 mPas und 84,5 mPas erreicht, eine Erhöhung der Lagertemperatur auf 25°C ließ diesen Bereich auf 53,8 mPas bis 199,8 mPas ansteigen. Lagerung bei 30°C konnte, wie beispielsweise bei der Suppositoriengrundlage Suppocire NA, eine weitere Viskositätszunahme bewirken.

Lager- temperatur	Viskosität (mPas)			
	Novata AB	Suppocire NA	Novata BC	Suppocire B
4°C	32,3	35,2	54,1	84,5*
25°C	34,4	53,8*	199,8*	159,6*
30°C	33,4	97,9*	177,8*	-

Tab. 5 Zusammenhang zwischen Lagertemperatur und Viskosität. Bei strukturviskosen Proben * wurden die Viskositäts-
werte aus den aufwärts gerichteten Kurvenästen er-
mittelt.

(Schergefälle $D = 534 \text{ s}^{-1}$, Drehkörperbeschleunigung
 $n = 64 \text{ U/min}^2$)

Diskussion der Ergebnisse

Die bei Lagerung von Hartfett auftretende Modifikationsumwandlung $\beta' \rightarrow \beta_1$ kann in Abhängigkeit von der Lagerzeit und der Lagertemperatur Zunahmen der Viskosität und der thixotropen Eigenschaften der bei einer Temperatur von $37,0^\circ\text{C}$ geschmolzenen Suppositorienpräparate und reinen Hartfettmassen verursachen. Dabei ist bei Fertigarzneimitteln mit Einflüssen der enthaltenen Arzneistoffe auf die rheologischen Eigenschaften zu rechnen (67,68), die bei einigen Präparaten die Aufnahme von Fließkurven verhinderten.

Keine lagerungsbedingten Veränderungen des Fließverhaltens sind bei denjenigen Präparaten und Hartfettmassen festzustellen, die im Rahmen der Probenvorbereitung innerhalb einer Stunde bei einer Temperatur von 37°C klar aufschmelzen und deren Schmelzen sich daher idealviskos verhalten. Dies konnte beispielsweise bei den Schmelzen von Zäpfchen der Grundlage Novata AB nach Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen beobachtet werden. Das von den Lagerbedingungen unabhängige Fließverhalten der Zäpfchenschmelzen dieser Hartfettmasse ist auf ihr niedriges Schmelzintervall zurückzuführen, das nach Angaben des Herstellers $29 - 31^\circ\text{C}$ beträgt.

Plastisches Fließverhalten und thixotrope Eigenschaften der Hartfettsschmelzen stehen in Zusammenhang mit Eintrübungen, die durch Hartfettanteile verursacht werden, welche nicht innerhalb einer Stunde bei einer Temperatur von 37°C klar aufschmelzen. Solche Anteile sind bei reinen Grundlagen erst nach Lagerung zu beobachten und sind auf die nachhärtingsbedingte Erhöhung der Schmelztemperatur um bis zu 2°C (5) zurückzuführen.

Eine Lagerung bei 4°C führt in der Regel zu einer praktisch vollständigen Stabilisierung des Fließverhaltens der untersuchten Schmelzen von Suppositorien Grundlagen. Bei dieser Lagertemperatur wird nicht der Modifikationsübergang $\alpha \rightarrow \beta'$, der bereits kurz nach der Herstellung eintritt (47,124), sondern der Modifikationsübergang $\beta' \rightarrow \beta_1$ unterdrückt. Lediglich bei der Masse Suppocire B, die etwa 3,5 Jahre bei dieser Tem-

peratur gelagert worden war, wurden strukturviskose Eigenschaften festgestellt, die aber erheblich schwächer ausgeprägt waren als nach gleicher Lagerzeit bei 25°C.

Eine Lagerung bei 30°C kann bei Suppositoriengrundlagen wie beispielsweise der Masse Suppocire NA eine stärkere Zunahme der Viskosität und der Thixotropie bewirken als eine Lagerung bei 25°C. Möglicherweise können die bei einer Temperatur von 30°C nicht geschmolzenen Hartfettanteile, sofern sie in ausreichender Menge vorliegen, ein festeres Gerüst ausbilden als dies bei einer Lagertemperatur von 25°C trotz höherem ungeschmolzenen Anteil der Fall ist.

Zusammenhänge zwischen der Schmelzzeit von Suppositorien und der Strukturviskosität ihrer Schmelzen waren erwartungsgemäß nicht festzustellen.

Lagerungsbedingte Viskositätserhöhungen und das Auftreten ungeschmolzener Hartfettanteile lassen nachteilige Auswirkungen auf die Resorptionsgeschwindigkeit und die Bioverfügbarkeit inkorporierter Arzneistoffe erwarten. So besteht ein Zusammenhang zwischen der Sedimentations- und Resorptionsgeschwindigkeit von suspendierten Arzneistoffen (66). Bei Applikation gelagerter Paracetamol-Suppositorien wurde eine verzögerte Resorption beobachtet (63,64). Ein teilweiser Einschluß des Arzneistoffes ist möglicherweise auch die Ursache für eine lagerungsbedingte Verminderung der absoluten Bioverfügbarkeit bei unveränderter Resorptionsgeschwindigkeit, die bei Untersuchungen an handelsüblichen Indometacin-Suppositorien nachgewiesen wurde (104). Solche Verminderungen traten auch bei Zusätzen viskositätserhöhender Hilfsstoffe zu einer paracetamolhaltigen Modellrezeptur auf (62).

3. Auswirkungen der Körpertemperatur auf die Schmelzzeit und das Fließverhalten von Schmelzen bei Hartfett-Suppositorien

Die Schmelzgeschwindigkeit von Zäpfchen im Rektum hat Einfluß auf die Resorptionsgeschwindigkeit von inkorporierten Arzneistoffen (135). Die Ph. Eur. 2nd Ed. (9) schreibt deshalb in ihrer Zerfallsprüfung für rektale und vaginale Darreichungsformen Grenzwerte vor, in denen eine Erweichung bzw. ein Zerfall erfolgen muß. Diese Untersuchungen sind bei einer Prüftemperatur von 37,0°C vorzunehmen. Auch bei den für in vitro Prüfungen vorgeschlagenen Freisetzungsmodellen wird eine Prüftemperatur von 37,0°C angewandt, die dem Mittel der beim gesunden Menschen beobachteten Rektaltemperatur entspricht (71).

Untersuchungen bei diesem Mittelwert lassen jedoch die zirkadianen Schwankungen der Rektaltemperatur außer acht, für die Werte zwischen etwa 36,5°C während der Schlafphase am frühen Morgen und etwa 37,5°C am späten Nachmittag gemessen wurden (72). Hinzu kommt, daß Erkrankungen Einfluß auf die Körpertemperatur ausüben und eine Temperaturerhöhung hervorrufen können. Die Schwankungsbreite der Kerntemperatur beträgt dabei im Verlauf mehrerer Tage bis zu 4,5°C (73).

Die vorliegenden Untersuchungen von Auswirkungen der Körpertemperatur auf die Schmelzzeit von Suppositorien und das Fließverhalten ihrer Schmelzen wurden durchgeführt, um den Einfluß der rektalen Temperaturschwankungen auf das Desintegrationsverhalten frisch hergestellter und gelagerter Hartfett-Suppositorien zu bestimmen. Dazu sollten bei Prüftemperaturen im Bereich von 36,0°C bis 40,0°C sowohl Veränderungen der Schmelzzeiten, als auch des Fließverhaltens der geschmolzenen Grundlagen untersucht werden.

3.1 Abhängigkeit der Schmelzzeit von der Rektaltemperatur

Bei 8 Prüftemperaturen im Bereich von $36,0^{\circ}\text{C}$ bis $40,0^{\circ}\text{C}$ wurden Schmelzzeiten an Suppositorien bestimmt, welche aus der Hartfettmasse Novata A hergestellt worden waren. Die Prüfung erfolgte einen Tag nach der Herstellung sowie nach 3, 6 und 12 monatiger Lagerung bei $27,5^{\circ}\text{C}$.

Wie aus Abbildung 20 hervorgeht, wurden zu Beginn der Einlagerung kurze Schmelzzeiten zwischen 16,32 Minuten bei $36,0^{\circ}\text{C}$ und 6,67 Minuten bei $40,0^{\circ}\text{C}$ gemessen. Im physiologischen Bereich der Körpertemperatur auftretende Schmelzzeitunterschiede erwiesen sich mit maximal etwa 3 Minuten als geringfügig.

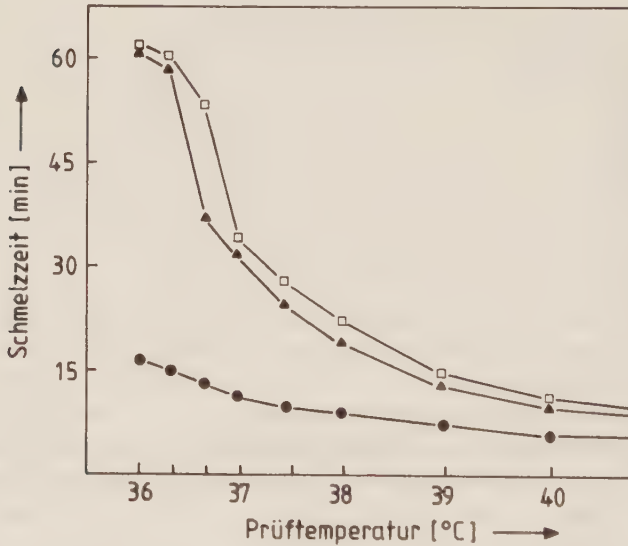


Abb. 20 Abhängigkeit der Schmelzzeit von Suppositorien von der Schmelztemperatur und deren Beeinflussung durch Nachhärten infolge ihrer Lagerzeit (Grundmasse Novata A, Lagertemperatur $27,5^{\circ}\text{C}$)

- Schmelzzeiten bei Lagerbeginn
- ▲- Schmelzzeiten nach 3 Monaten
- Schmelzzeiten nach 12 Monaten

Bereits nach dreimonatiger Lagerung hatte sich die Abhängigkeit der Schmelzzeiten von der Meßtemperatur erheblich verstärkt. Die bei einer Temperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$ bestimmte Schmelzzeit war nachhärtungsbedingt von 11,5 Minuten zu Beginn der Lagerung auf 32,4 Minuten angestiegen. Der zwischen $36,6^{\circ}\text{C}$ und $37,5^{\circ}\text{C}$ auftretende Schmelzzeitunterschied hatte sich auf etwa 13 Minuten vergrößert. Temperaturen unter $36,6^{\circ}\text{C}$ führten zu einem steilen Anstieg der Schmelzzeiten. Die lagerungsbedingte Schmelzzeitzunahme war dagegen bei erhöhten Temperaturen über $38,0^{\circ}\text{C}$ deutlich vermindert.

Nach Fortsetzung der Lagerung bis zu einem Jahr betrug der Unterschied zwischen den bei $36,6^{\circ}\text{C}$ und $37,5^{\circ}\text{C}$ ermittelten Schmelzzeiten etwa 26 Minuten, was einer Verdoppelung des nach 3 Monaten bestimmten Schmelzzeitunterschieds entspricht. Ursache hierfür waren weitere ausgeprägte Schmelzzeiterhöhungen bei Meßtemperaturen unterhalb von $37,0^{\circ}\text{C}$. Im Bereich von $37,0^{\circ}\text{C}$ bis 40°C waren die durch die fortgesetzte Lagerung eingetretenen Schmelzzeitzunahmen hingegen unwesentlich.

Ein geringerer Einfluß der Rektaltemperatur wurde bei Schmelzzeituntersuchungen an Suppositorien der Hartfettmasse Novata BC festgestellt, die frisch hergestellt und nach 40 monatiger Lagerung bei $27,5^{\circ}\text{C}$ bei den gleichen Meßtemperaturen untersucht wurden. Diese Masse weist nach den Angaben des Herstellers bei gleichem Schmelzintervall wie die Masse Novata A eine etwas niedrigere Hydroxylzahl auf. Bei frisch hergestellten Zäpfchen waren die meßtemperaturabhängigen Schmelzzeitunterschiede geringfügig. Nach Lagerung konnten im Bereich der physiologischen Rektaltemperatur Schmelzzeiten von 23,3 Minuten ($37,5^{\circ}\text{C}$) bis 33,1 Minuten ($36,6^{\circ}\text{C}$) auftreten.

3.2 Beziehung zwischen der Rektaltemperatur und dem Fließverhalten von Hartfettschmelzen

Untersuchungen des Fließverhaltens erfolgten an Suppositorien der Hartfettmasse Novata A, wobei Schmelztemperaturen von 36°C, 37°C, 38°C und 40°C angewandt wurden. Die Aufbewahrungstemperatur betrug 27,5°C.

Die Schmelzen frisch hergestellter Zäpfchen zeigten bei einer Temperatur von 36,0°C strukturviskoses Fließverhalten, welches auch bei 37,0°C auftrat, wobei die Erhöhung der Schmelztemperatur eine Verminderung der Hysteresefläche und der Viskositätswerte zur Folge hatte. Bei Temperaturen von 38,0°C und 40,0°C wurde hingegen idealviskoses Fließverhalten beobachtet, die Viskositätswerte betrugen 51,6 bzw. 36,6 mPas (Abb. 21).

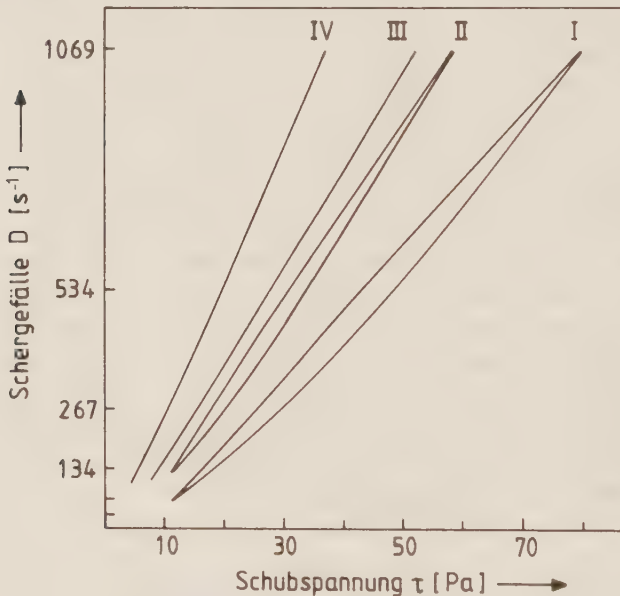


Abb. 21 Fließverhalten von Schmelzen frisch hergestellter Suppositorien der Hartfettmasse Novata A bei verschiedenen Prüftemperaturen
(Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

I Prüftemperatur 36°C	III Prüftemperatur 38°C
II Prüftemperatur 37°C	IV Prüftemperatur 40°C

Die bei Lagerung von Hartfettmassen auftretende Nachhärtung hat Zunahmen der Viskosität und der thixotropen Eigenschaften der bei einer Temperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$ geschmolzenen Massen zur Folge. Zwischen dem Ausmaß dieser Veränderungen und der Schmelztemperatur besteht ein Zusammenhang. So konnten in der vorliegenden Untersuchung rheologische Messungen bei einer Temperatur von $36,0^{\circ}\text{C}$ nach einer Lagerzeit von mehr als 3 Monaten nicht mehr durchgeführt werden, da bei weiterer Lagerung die Suppositorien bei dieser Temperatur innerhalb einer Stunde nicht mehr ausreichend erweichten, um Fließkurven aufzunehmen. Bereits nach 4 Wochen waren rheologische Messungen nur mit einer verminderten Drehkörperbeschleunigung von $10,7 \text{ U/min}^2$ möglich, wobei hohe Fließgrenzen von etwa 400 Pa nach 4 Wochen bzw. 610 Pa nach 3 Monaten beobachtet wurden (Abb. 22). Die Veränderungen erfolgten schneller und ausgeprägter als bei einer Prüftemperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$, jedoch nahmen die thixotropen Eigenschaften auch bei dieser Meßtemperatur innerhalb eines Jahres deutlich zu.

Nach einer Lagerzeit von 3 Monaten konnten Fließkurven nur bei einer verringerten Drehkörperbeschleunigung von 64 U/min^2 aufgenommen werden. Ein nach 3 Monaten bestimmter Viskositätswert von $169,5 \text{ mPas}^+$ stieg nach einem Jahr auf $200,1 \text{ mPas}^+$ an. Während frisch hergestellte, bei $38,0^{\circ}\text{C}$ geschmolzene Suppositorien idealviskoses Fließverhalten aufwiesen und die Viskosität $51,6 \text{ mPas}$ betrug, war nach Lagerung strukturviskoses Fließverhalten festzustellen. Die Viskosität erhöhte sich innerhalb eines Jahres auf $94,0 \text{ mPas}^+$. Dagegen blieb das bei einer Schmelztemperatur von $40,0^{\circ}\text{C}$ zu Lagerbeginn beobachtete idealviskose Verhalten sowie die Viskosität der Schmelze von etwa $37,5 \text{ mPas}$ im Verlauf der Lagerung praktisch unverändert erhalten (Abb. 23).

⁺Dieser Wert bezieht sich auf den aufwärts gerichteten Kurvenast und entspricht einem Schergefälle von 534 s^{-1} .

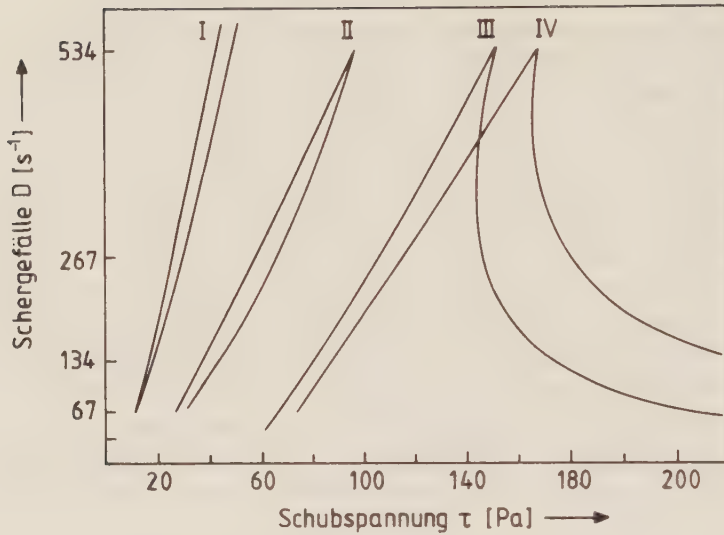


Abb. 22 Veränderung des Fließverhaltens von Schmelzen der Hartfettmasse Novata A bei einer Meßtemperatur von $36,0^{\circ}\text{C}$ nach Lagerung bis zu 3 Monaten (Lagertemperatur $27,5^{\circ}\text{C}$)

- I Fließverhalten zu Lagerbeginn,
Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$
- II Fließverhalten nach 1 Woche,
Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$
- III Fließverhalten nach 4 Wochen,
Drehkörperbeschleunigung $n = 10,7 \text{ U/min}^2$
- IV Fließverhalten nach 3 Monaten,
Drehkörperbeschleunigung $n = 10,7 \text{ U/min}^2$

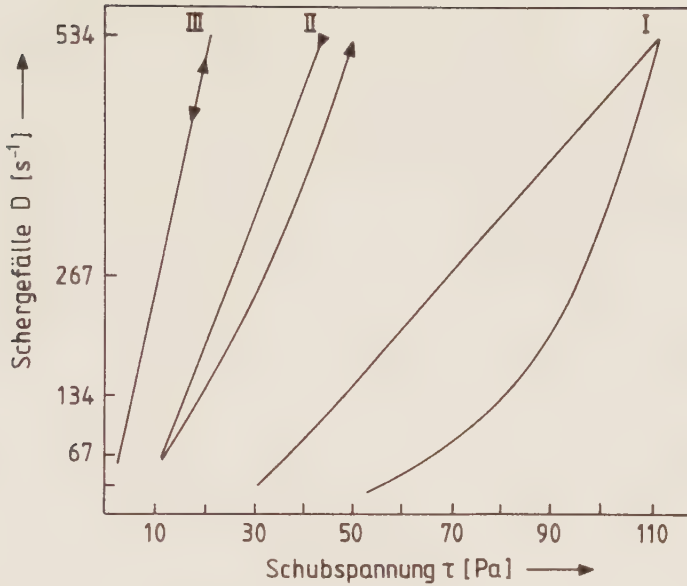


Abb. 23 Fließverhalten von Schmelzen der Hartfettmasse Novata A bei unterschiedlichen Meßtemperaturen nach einjähriger Lagerung bei 27,5°C

- I Prüftemperatur 37,0°C,
Drehkörperbeschleunigung $n = 64 \text{ U/min}^2$
- II Prüftemperatur 38,0°C,
Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$
- III Prüftemperatur 40,0°C,
Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$

Diskussion der Ergebnisse

Die Temperatur von 37,0°C scheint bei der Beurteilung von Freisetzungsversuchen in vitro ebenso wie bei Probandenversuchen in vivo als "Naturkonstante" zu gelten, da in derartigen Untersuchungen praktisch nie ein möglicher Einfluß davon abweichender Rektaltemperaturen berücksichtigt wird.

Bei frisch hergestellten Suppositorien bewirken Meßtemperaturen zwischen 36,0°C und 40,0°C nur geringfügige Veränderungen der Schmelzzeit und des Fließverhaltens ihrer Schmelzen. Infolge der bei Lagerung von Hartfett-Suppositorien eintretenden Modifikationsumwandlung $\beta' \rightarrow \beta_1$ kommt es zu einer Erhöhung der Schmelzbereiche um bis zu 2°C (5,47). Auf diese Weise steigt die Schmelztemperatur häufig bis in Grenzbereiche von 37°C und darüber an. In diesen Fällen ist eine deutliche Einflußnahme der circadianen Schwankungen der Rektaltemperatur, die beim Menschen etwa 1°C betragen (72) und der beim einzelnen Patienten vorliegenden Körpertemperatur gegeben. So wurde bei der ein Jahr nachgehärteten Masse Novata A zwischen den bei 36,6°C und 37,5°C bestimmten Schmelzzeiten ein Unterschied von etwa 26 Minuten festgestellt. Auch das Fließverhalten und die Viskosität der Schmelzen weisen eine starke Abhängigkeit von der Schmelztemperatur auf. Auswirkungen des temperaturabhängig unterschiedlichen Schmelzverhaltens von Suppositorien auf die Bioverfügbarkeit inkorporierter Arzneistoffe müssen daher in Betracht gezogen werden.

Unterschiedliche Rektaltemperaturen können möglicherweise auch eine Ursache interindividueller Schwankungen der Arzneistoffresorption aus Zäpfchen sein, wenn diese auf zu hohe Schmelztemperaturen eingestellt wurden oder wenn bei Lagerung Nachhärtungsvorgänge ablaufen, welche die Schmelztemperatur auf Werte im Bereich der Körpertemperatur erhöhen.

Solche interindividuellen Schwankungen wurden beispielsweise bei der Applikation von Indometacin-, Phenobarbital- und Pentazocin-Zäpfchen festgestellt (104,135,136). Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, bewirken höhere Schmelztemperaturen über 37,5°C bis 40,0°C, wie sie bei Fieber erreicht

werden, erwartungsgemäß kürzere Schmelzzeiten und eine verringerte Strukturviskosität der Schmelzen.

Zerfallstests für Suppositorien sollten deshalb zumindest bei 36,5°C als der unteren Grenze der physiologischen Rektaltemperatur durchgeführt werden. Besser wäre sicher eine Prüfung bei 36,0°C, da nur dabei eine ausreichende Schmelzgeschwindigkeit der Körpertemperatur gewährleistet werden kann.

Dringend erforderlich wären Massen, die auch nach längerer Lagerung bei Prüfung im Bereich der Körpertemperatur ein möglichst einheitliches Schmelzverhalten *in vitro* und *in vivo* erwarten ließen.

III. Auswirkungen von Arznei- und Hilfsstoffen auf die physikalische Instabilität von Hartfett-Suppositorien

Arzneistoffe können verschiedenartige Einflüsse auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Suppositorien und deren lagerungsbedingte Veränderungen ausüben. Dabei scheinen der Wirkstofflöslichkeit in der Grundlage (74) und der Wirkstoffkonzentration (10) besondere Bedeutung zuzukommen.

Daneben sind auch verstärkte Schmelzzeitzunahmen aufgrund chemischer Wechselwirkungen, wie sie etwa bei Aminophyllin-Zäpfchen auftreten (24), zu berücksichtigen. Derartige mögliche Einflüsse zahlreicher, in der rektalen Arzneitherapie eingesetzter Wirkstoffe auf die physikalische Stabilität von Hartfett sind jedoch kaum bekannt.

Hilfsstoffe zur Behebung von Herstellungs- und Stabilitätsproblemen sowie zur Verbesserung der biopharmazeutischen Eigenschaften von Suppositorien werden häufig beschrieben (32,59,80,82), ihrem möglichen Einfluß auf die physikalische Stabilität von Hartfett wurde jedoch geringe Beachtung geschenkt. Untersuchungen zur Stabilisierung physikalisch-chemischer Eigenschaften von Suppositorien liegen demzufolge nur für wenige Hilfsstoffe vor und beschränken sich auf eine Lagerzeit von einem halben Jahr (2,6,8,14). Für Lecithin konnte in diesem Zusammenhang ein stabilisierender Effekt festgestellt werden (6). Schmelzzeiterhöhungen von Hartfettmassen konnten in diesem Beobachtungszeitraum praktisch verhindert werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mögliche Auswirkungen gebräuchlicher Arzneistoffe auf lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens von Hartfett-Suppositorien zu überprüfen. Ferner sollte der Einfluß unterschiedlicher Lecithinpräparate auf die Nachhärtung während einer mehrjährigen Lagerung untersucht werden. Weitere Hilfsstoffe sollten im Hinblick auf eine Stabilisierung des Schmelzverhaltens daraufhin überprüft werden, ob Beziehungen zwischen stabilisierender Wirkung und chemischer Struktur nachzuweisen sind. Hierzu wurden neben Schmelzzeituntersuchungen auch Bestimmungen des Schmelzbereiches sowie rheologische Messungen und Löslichkeitsprüfungen durchgeführt.

1. Einfluß von Arzneistoffen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeitverlängerung

Der Einfluß von Arzneistoffen auf die Schmelzzeit von Suppositorien steht, sieht man von den Möglichkeiten chemischer Wechselwirkungen ab, in Zusammenhang mit ihrer Konzentration und ihrer Löslichkeit in der Grundlage. Je höher der Arzneistoffgehalt bei frisch hergestellten Suppositorien ist, desto kürzer sind in der Regel ihre Schmelzzeiten (10).

Im Verlauf der Lagerung geht dieser Einfluß zurück und es können sowohl arzneistoffbedingte Beschleunigungen als auch Verzögerungen der Nachhärtung auftreten (1). So bewirkt bei frisch hergestellten Suppositorien ein Zusatz von Aminophenazon, ein in Fettgrundlagen merklich löslicher Arzneistoff, im Vergleich zur reinen Grundmasse kürzere Schmelzzeiten (67). Gelagerte Aminophenazon-Zäpfchen wiesen hingegen längere Schmelzzeiten als solche aus den verwendeten Hartfettmassen auf. Dabei konnte keine Beziehung zur Löslichkeit des Arzneistoffes gefunden werden (75).

YOSHINO und Mitarbeiter postulierten einen Zusammenhang zwischen der Löslichkeit von Arzneistoffen und der Schmelzzeit sowie dem Schmelzpunkt frischer und 2 Wochen bei 30°C gelagerter Suppositorien (74). Ergebnisse von Schmelzzeituntersuchungen, die nach Langzeitlagerung unter üblichen Lagerbedingungen ermittelt wurden, liegen nur für wenige Arzneistoffe vor (1).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, die Auswirkungen von derzeit häufig verwendeten und höher dosierten Wirkstoffen auf die Schmelzzeitverlängerung von Hartfett-Suppositorien bei einer Lagertemperatur von 25°C über mehrere Jahre hinweg zu überprüfen. Außerdem sollte ihre Löslichkeit in den verwendeten Hartfettmassen bestimmt und die lagerungsbedingten Veränderungen der Schmelzbereiche untersucht werden.

Die dabei vorgenommenen Wirkstoffdosierungen entsprachen der handelsüblicher Präparate, wobei im Gegensatz zu diesen nur jeweils ein Arzneistoff eingearbeitet wurde (Tab. 6).

Rezeptur	Grundmasse	Arzneistoff	Einzeldosis (mg)
A ₁	Witepsol H37	Acetylsalicylsäure	400
A ₂	Witepsol H37	Salicylamid	500
A ₃	Witepsol H37	Ethenzamid	500
A ₄	Witepsol H37	Phenylbutazon	250
A ₅	Witepsol H37	Mofebutazon	500
B ₁	Suppocire NA	Paracetamol	500
B ₂	Suppocire NA	Paracetamol	1000
B ₃	Suppocire NA	Propyphenazon	500
B ₄	Suppocire NA	Indometacin	100
C ₁	Novata A	Phenytoin	500
C ₂	Novata A	Metamizol-Na	1000
C ₃	Novata A	Campher	100

Tab. 6 Übersicht über die untersuchten Suppositorien-Vorschriften

Zur Verarbeitung von Arzneistoffen, für die eine Inkompatibilität mit den freien Hydroxylgruppen von Partialglyceriden beschrieben wird, wie Acetylsalicylsäure (76-78) und Phenylbutazon (79), wurde die Masse Witepsol H37 mit einer Hydroxylzahl <3 eingesetzt. Arzneistoffe mit ähnlicher chemischer Struktur wurden ebenfalls mit dieser Grundlage verarbeitet.

Aus den Befunden geht hervor, daß die untersuchten Salicylsäurederivate die lagerungsbedingte Schmelzzeitzunahme der Grundlage Witepsol H37 wenig beeinflussten (Abb. 24). Nur Salicylamid bewirkte zunächst eine Verzögerung der Nachhärtung, die aber nur während eines Zeitraums von 6 Monaten erhalten blieb. Bei den Dioxypyrazolidinderivaten Phenylbutazon und Mofebutazon waren dagegen erhebliche Unterschiede zu beobachten. Die Schmelzzeitzunahme mofebutazonhaltiger Suppositorien verlief praktisch wie bei wirkstofffreien Zäpfchen. Bei phenylbutazonhaltigen Suppositorien konnte jedoch

innerhalb der zweijährigen Lagerzeit eine deutliche Verzögerung der Schmelzzeitzunahme beobachtet werden. Die Schmelzzeiten nach 2 Jahren waren mit 31,9 Minuten erheblich kürzer als bei wirkstofffreien Zäpfchen bzw. solchen mit Mofebutazon, die nicht mehr innerhalb einer Stunde schmolzen. Bemerkenswert sind bei diesen Suppositorien auch die Streuungen der Einzelwerte, die nach sechsmonatiger Lagerung ein Maximum erreichten und im weiteren Verlauf wieder abnahmen.

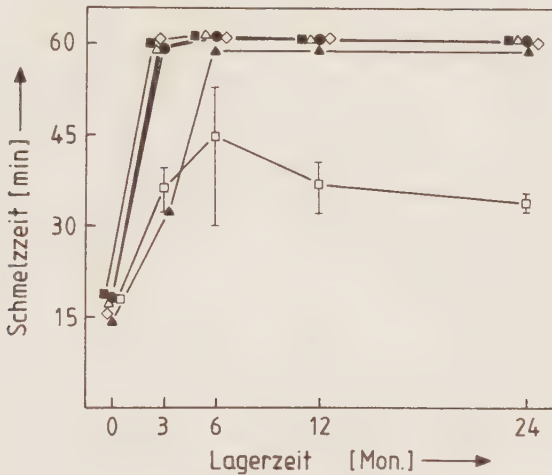


Abb. 24 Auswirkungen von Arzneistoffen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhung der Hartfettmasse Witepsol H37 bei 25°C

- Witepsol H37 ohne Zusätze
- ▲- Witepsol H37 + 500 mg Salicylamid
- △- Witepsol H37 + 400 mg Acetylsalicylsäure
- ◇- Witepsol H37 + 500 mg Ethenzamid
- Witepsol H37 + 500 mg Mofebutazon
- Witepsol H37 + 250 mg Phenylbutazon

Arzneistoffe, die mit der Grundlage Suppocire NA verarbeitet wurden, bewirkten bei Lagerzeiten bis zu 3 Monaten eine Beschleunigung der Schmelzzeiterhöhungen (Abb. 25). Bei weiterer

Lagerung war nach 2 Jahren festzustellen, daß Suppositorien, die Indometacin oder 500 mg Paracetamol enthielten, praktisch die gleiche Schmelzzeit von etwa 46,5 Minuten wie gelagerte reine Grundlagenzäpfchen aufwiesen.

Bei der höheren Dosierung von 1000 mg Paracetamol wurde nach gleicher Lagerzeit eine Schmelzzeit von 39,5 Minuten erreicht. Suppositorien, die Propyphenazon enthielten, wiesen nach Lagerung eine Schmelzzeit von 31,5 Minuten auf, die damit um mehr als 32% kürzer war als bei reinen Hartfettzäpfchen.

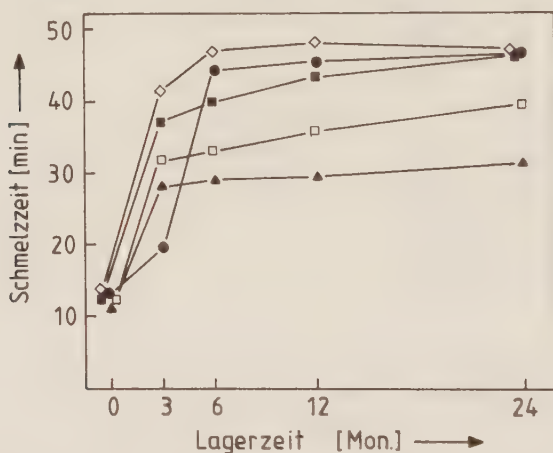


Abb. 25 Auswirkungen von Arzneistoffzusätzen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhung der Hartfettmasse Suppocire NA bei 25°C

- Suppocire NA ohne Zusätze
- ◇- Suppocire NA + 100 mg Indometacin
- Suppocire NA + 500 mg Paracetamol
- Suppocire NA + 1000 mg Paracetamol
- ▲- Suppocire NA + 500 mg Propyphenazon

Unter den 3 mit der Grundlage Novata A verarbeiteten Arzneistoffen übte Phenytoin nur geringen Einfluß auf die Nachhärtung aus. Bei Zusatz von Metamizol-Na in einer hohen Dosierung

von 1000 mg war die nach zweijähriger Lagerung erreichte Schmelzzeit um 6,1 Minuten (19,4%) kürzer als bei Suppositorien der reinen Hartfettmasse Novata A. Campher konnte den Anstieg der Schmelzzeit lediglich verzögern aber nicht verhindern (Abb. 26).

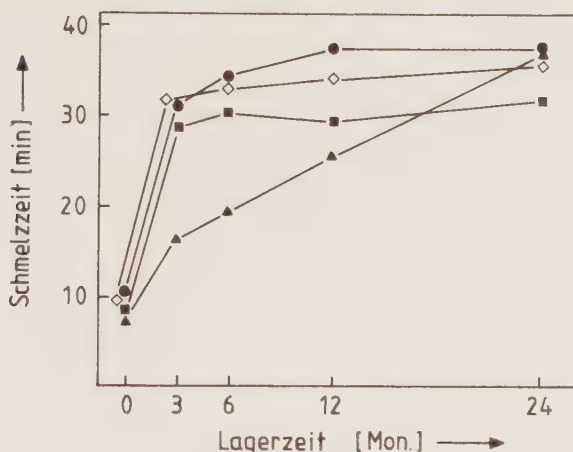


Abb. 26 Auswirkungen von Arzneistoffzusätzen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhung der Hartfettmasse Novata A bei 25°C

- Novata A ohne Zusätze
- ◇- Novata A + 200 mg Phenytoin
- Novata A + 1000 mg Metamizol-Na
- ▲- Novata A + 100 mg Campher

Der Schmelzbereich frisch erstarrter Grundmassen wurde durch die untersuchten Arzneistoffzusätze kaum beeinflusst. Erst nach Lagerung waren in einigen Fällen Unterschiede zu beobachten. So bewirkte der Zusatz von Phenylbutazon nach einem Jahr die Verschiebung des Schmelzbereiches um etwa 0,3°C zu niedrigeren Werten (Abb. 27). Ähnliches gilt für die Rezeptur B₃, bei der durch den Zusatz von Propyphenazon eine Absenkung um 0,5°C erfolgte.

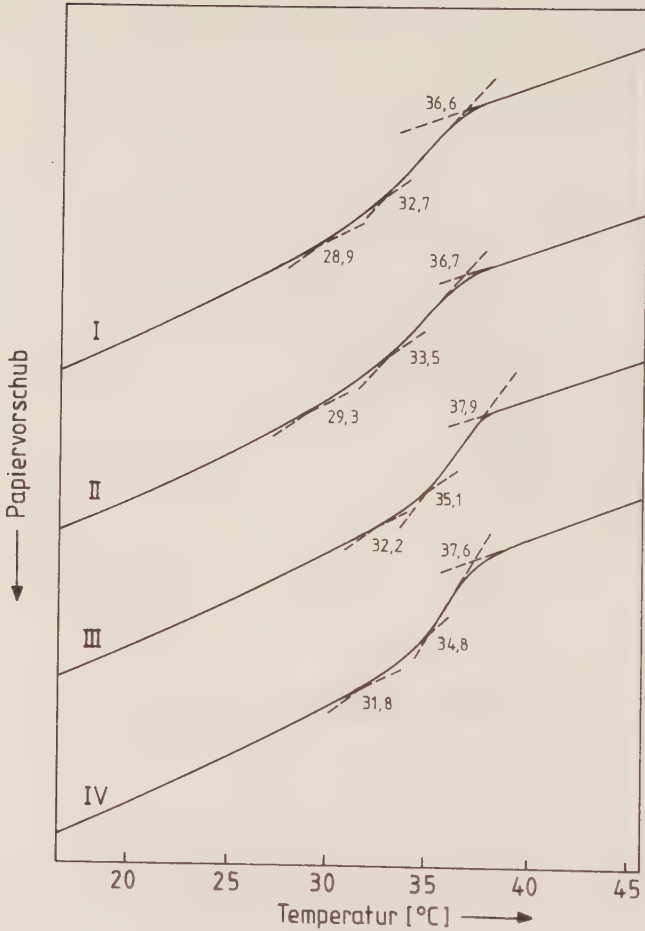


Abb. 27 Einfluß von Phenylbutazon auf lagerungsbedingte Änderungen des Schmelzbereiches der Hartfettmasse Witepsol H37 (Lagertemperatur 25°C, Aufheizgeschwindigkeit 10°C/min)

- I Witepsol H37, frisch erstarrt
- II Witepsol H37 + 250 mg Phenylbutazon, frisch erstarrt
- III Witepsol H37, 1 Jahr gelagert
- IV Witepsol H37 + 250 mg Phenylbutazon, 1 Jahr gelagert

Bei 5 Arzneistoffen wurde deren Löslichkeit bei 40°C in der jeweilig verwendeten Grundlage bestimmt. Geringe Löslichkeit war bei Paracetamol und Indometacin mit 1,0 bzw. 1,2 mg/g Hartfett festzustellen. Mofebutazon und Phenylbutazon waren mit 19,9 bzw. 24,3 mg/g besser löslich, der höchste Wert wurde von Propyphenazon mit 30 mg/g erreicht.

Diskussion der Ergebnisse

Wie aus der vorliegenden Untersuchung hervorgeht, beeinflussen Arzneistoffe, die in der Grundlage nur wenig löslich sind, erst in hohen Konzentrationen von etwa 50% die Schmelzzeit gelagerter Suppositorien. Als Ursache wird die durch suspendierte Partikel verkleinerte Grenzfläche zwischen festen und flüssigen Fettbestandteilen angesehen, die einen verminderten Modifikationsübergang bei Hartfett bewirken soll (74). Für die lagerungsbedingten Änderungen des Schmelzbereiches war bei solchen Rezepturen jedoch kein Unterschied zu reinen Grundmassen feststellbar. Dies deutet eher darauf hin, daß die Modifikationsumwandlung wenig beeinflusst wird. Möglicherweise kann die hohe Pulverkonzentration die Ausbildung kristalliner Hartfettstrukturen stören und so deren Auswirkungen auf die Schmelzzeit vermindern.

Stärkeren Einfluß auf die Nachhärtung üben offenbar Arzneistoffe aus, deren Löslichkeit wie bei Phenylbutazon und Propyphenazon 24 mg/g Grundmasse übersteigt. Im Vergleich zur reinen Suppositoriengrundlage sind nach Lagerung sowohl kürzere Schmelzzeiten als auch niedrigere Schmelzbereiche zu beobachten. Bei Phenylbutazon ist außerdem dessen geringe chemische Stabilität zu berücksichtigen (79), da die Abbauprodukte aufgrund zusätzlicher chemischer und physikalischer Wechselwirkungen mit der Hartfettmasse zu weiteren Veränderungen des Schmelzverhaltens führen könnten.

Darauf deutet sowohl die bei den Schmelzzeitbestimmungen auftretende Streubreite der Einzelwerte, als auch der abweichende Einfluß von Mofebutazon auf das Schmelzverhalten hin. Campher, der aufgrund seiner Löslichkeit in Hartfett eine Depression des Schmelzpunktes verursacht (69), zeigt keinen dauerhaften Einfluß auf die lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhung. Da im vorliegenden Zusammenhang keine Untersuchungen möglicher sublimationsbedingter Wirkstoffverluste (84) während der Lagerung dieser Zäpfchen durchgeführt wurden, bleibt offen, ob das beobachtete Schmelzverhalten auch auf solche Gehaltsabnahmen zurückzuführen ist.

Wie aus den vorliegenden Befunden hervorgeht, üben höher dosierte Wirkstoffe bei entsprechender Löslichkeit damit einen die Schmelzzeit eher stabilisierenden Einfluß aus.

2. Einfluß von Lecithinpräparaten auf lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens

Lecithin ist ein zur Herstellung von Hartfett-Suppositorien mit hohem Pulveranteil seit längerem bekannter Dispergierhilfsstoff (80) und stellt ein komplexes Phospholipidgemisch wechselnder Zusammensetzung dar. Ursprünglich aus Eigelb extrahiert, wird es gegenwärtig vorwiegend aus Sojabohnen gewonnen. Es gibt zahlreiche Präparate, die sich in der Zusammensetzung der Phospholipidanteile und durch Hilfsstoffe wie beispielsweise ölige Trägermedien voneinander unterscheiden. Im Handel sind sowohl feste als auch halbfeste bis flüssige Präparate (85,88). Mit modernen Analysemethoden gelang es, die Standardisierung und damit die Einheitlichkeit dieser Produkte erheblich zu verbessern (86).

Neuere Untersuchungen ergaben eine durch Lecithinzusatz verbesserte Arzneistofffreisetzung in vitro aus gelagerten Zäpfchen (87). Eine besonders ausgeprägte stabilisierende Wirkung dieses Hilfsstoffes auf die Schmelzzeit von Suppositorien wurde bei Lagerung bis zu 5 Monaten festgestellt, wobei Ergebnisse von röntgendiffraktometrischen und differentialthermoanalytischen Untersuchungen auf einen beschleunigten Modifikationsübergang $\beta' \rightarrow \beta_1$ hindeuten (6).

In der vorliegenden Untersuchung sollte deshalb die Möglichkeit einer Stabilisierung des Schmelzverhaltens unterschiedlicher Hartfettmassen mit Lecithin über längere Lagerzeiten überprüft werden. In diesem Zusammenhang interessierte die Frage eines möglichen Einflusses verschiedener Lecithinpräparate und deren Konzentration auf das Schmelz- und Fließverhalten.

2.1 Einfluß verschiedener Lecithinpräparate auf die Schmelzzeitverlängerung

Der Einfluß verschiedener Lecithinpräparate auf die durch die Nachhärtung verursachten Änderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Grundmassen Suppocire NA und Witepsol H37 wurde bis zu einer Lagerzeit von 2 Jahren untersucht. Der Hilfsstoff wurde dabei in einer Konzentration von 2% eingesetzt, die Lagertemperatur betrug 25°C (Tab. 7).

Rezeptur	Grundmasse	Lecithinpräparat
L ₁	Suppocire NA	Epikuron 100P
L ₂	Suppocire NA	Epikuron 125
L ₃	Suppocire NA	Centrophil K
L ₄	Suppocire NA	Alcolec 4135
L ₅	Witepsol H37	Alcolec 4135
L ₆	Witepsol H37	Eilecithin DAB 7
L ₇	Witepsol H37	Centrox R

Tab. 7 Übersicht über die untersuchten lecithinhaltigen Zäpfchen-Rezepturen

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, übten alle in die Prüfung einbezogenen Lecithinpräparate bei Lagerung bis zu 6 Monaten unabhängig von der Grundmasse eine stabilisierende Wirkung auf die lagerungsbedingte Erhöhung der Schmelzzeit aus. Zwischen den lecithinhaltigen Suppositorien der jeweiligen Hartfettmasse bestanden während dieser Zeit praktisch keine Schmelzzeitunterschiede. Bei weiterer Lagerung wurde dieser Einfluß in Abhängigkeit vom verwendeten Lecithinpräparat deutlich schwächer und es traten Erhöhungen der Schmelzzeiten nach 6 bzw. 12 Monaten ein (Abb. 28).

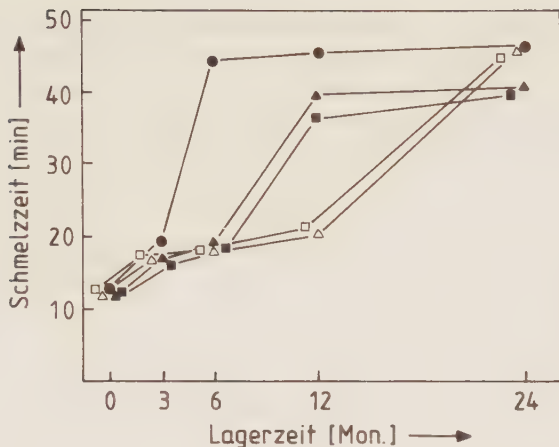


Abb. 28 Auswirkungen von Lecithinzusätzen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhung der Hartfettmasse Suppocire NA (Lagertemperatur 25°C)

- Suppocire NA ohne Zusätze
- Suppocire NA + 2% Epikuron 100P
- Suppocire NA + 2% Alcolec 4135
- ▲- Suppocire NA + 2% Epikuron 125
- △- Suppocire NA + 2% Centrophil K

Die Schmelzzeit derjenigen Suppositorien, bei denen eine Stabilisierung bis zu 12 Monaten anhielt, erreichte nach 24 Monaten den Wert der reinen Grundmasse. Nach dieser Lagerzeit war nur eine lecithinbedingte Verminderung der Schmelzzeitzunahme um maximal 7 Minuten bei Zusatz von Alcolec 4135 festzustellen.

Die Abnahme des stabilisierenden Einflusses von Lecithinpräparaten auf die Hartfettmasse Witepsol H37 war ebenfalls von der Lagerzeit abhängig (Abb. 29). Diese Grundlage weist im Gegensatz zur Masse Suppocire NA eine sehr niedrige Hydroxylzahl und damit einen geringen Anteil an Partialglyceriden auf.

Zusätze von Centrox R und Eilecithin bewirkten jedoch eine anhaltende Verminderung von Schmelzzeiterhöhungen, so daß die nach 2 Jahren auftretenden Schmelzzeiten um mehr als 18 Minuten kürzer waren als bei der reinen Grundlage Witepsol H37.

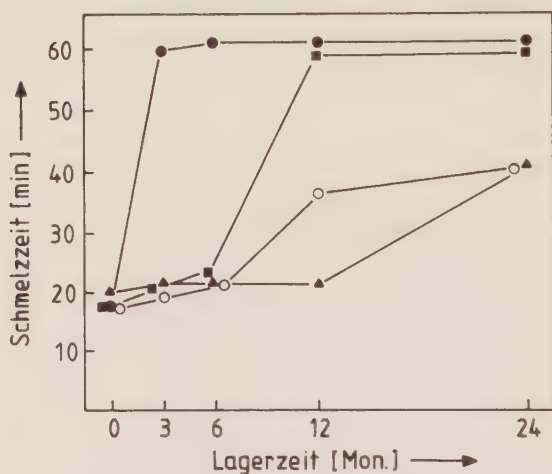


Abb. 29 Auswirkungen von Lecithinzusätzen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhung der Hartfettmasse Witepsol H37 (Lagertemperatur 25°C)

- Witepsol H37 ohne Zusätze
- Witepsol H37 + 2% Centrox R
- ▲- Witepsol H37 + 2% Eilecithin DAB 7
- Witepsol H37 + 2% Alcolec 4135

Ein Einfluß durch die Temperatur der Schmelze beim Einarbeiten des Hilfsstoffes bis zu 60°C auf den Stabilisierungseffekt von Lecithin konnte nicht nachgewiesen werden. 2 Chargen eilecithinhaltiger Suppositorien, von denen die eine bei einer Schmelztemperatur unter 40°C, die andere bei 60°C hergestellt worden war, zeigten übereinstimmendes Nachhärtungsverhalten.

2.2 Einfluß der Lecithinkonzentration und hoher Wirkstoff- anteile auf die schmelzzeitstabilisierende Wirkung

Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen der Schmelzzeitverlängerung von Suppositorien und der eingearbeiteten Lecithinmenge wurden Zäpfchen mit 6 verschiedenen Konzentrationen des Lecithinpräparates Epikuron 100P im Bereich von 0,25 bis 5% aus der Grundmasse Suppocire NA hergestellt. Wie Abbildung 30 zeigt, führten höhere Lecithinkonzentrationen nur zu einer geringfügig stärkeren Schmelzzeitverkürzung als sie bereits durch den Zusatz von 0,25% erreicht wurde. Nach zweijähriger Lagerung war zu beobachten, daß bei Suppositorien, die Epikuron 100P in Konzentrationen unter 1% enthielten, geringfügig längere Schmelzzeiten auftraten als bei der reinen Grundmasse.

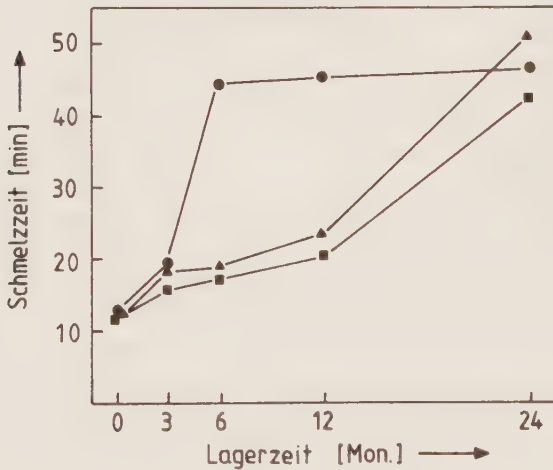


Abb. 30 Einfluß der Lecithinkonzentration auf die lagerungsbedingte Schmelzzeitverlängerung der Hartfettmasse Suppocire NA (Lagertemperatur 25°C)

- Suppocire NA ohne Zusätze
- ▲- Suppocire NA + 0,25% Epikuron 100P
- Suppocire NA + 5% Epikuron 100P

Bei arzneistoffhaltigen Suppositorien ist zu berücksichtigen, daß auch hohe Konzentrationen suspendierter Arzneistoffe die Zunahme der Schmelzzeit bei Lagerung beeinflussen. Eine Beimischung des Lecithinpräparates Epikuron 125 zu einem solchen Ansatz bewirkte bis zu einer Lagerzeit von 6 Monaten einen Verlauf der Schmelzzeiterhöhung, der praktisch der arzneistofffreien Grundmasse/Lecithin-Mischung folgte. Danach machte sich ein additiver Einfluß der Arzneistoffmenge bemerkbar, der in seiner Wirksamkeit dem Lecithinzusatz entsprach. Er führte nach 2 Jahren zu einer zusätzlichen Verminderung der Schmelzzeitzunahme um 7,6 Minuten (Abb. 31).

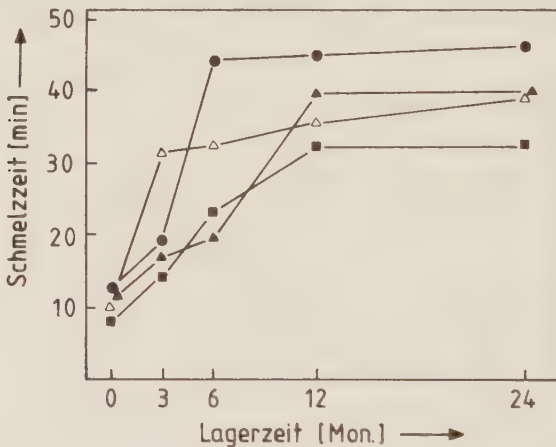


Abb. 31 Auswirkung der Einflüsse von Lecithinzusatz und suspendierter Arzneistoffmenge auf die Schmelzzeitverlängerung der Hartfettmasse Suppocire NA (Lagertemperatur 25°C)

- Suppocire NA ohne Zusätze
- ▲- Suppocire NA + 2% Epikuron 125
- △- Suppocire NA + 1000 mg Paracetamol
- Suppocire NA + 2% Epikuron 125 und 1000 mg Paracetamol

2.3 Einfluß von Lecithinpräparaten auf Veränderungen des Fließverhaltens von Zäpfchenschmelzen

Der Einfluß der Lecithinpräparate Epikuron 125, Centrophil K und Alcolec 4135 auf lagerungsbedingte Veränderungen des Fließverhaltens von Schmelzen der Grundlage Suppocire NA wurde bei einer Meßtemperatur von 37°C zu Beginn der Lagerung sowie nach 3, 6 und 12 Monaten überprüft.

Die frisch hergestellten, hilfsstoffhaltigen Suppositorien zeigten wie die reine Masse idealviskoses Fließverhalten. Die Viskosität wurde durch die Zusätze nicht wesentlich verändert, so daß bei allen Proben Werte von etwa 40 mPas auftraten. Während der ersten 3 Monate waren keine Änderungen der rheologischen Eigenschaften zu beobachten. Nach 6 Monaten zeigte die hilfsstofffreie Grundmasse thixotropes Fließverhalten, während bei den lecithinhaltigen Zäpfchen lediglich ein Ansteigen der Viskosität um maximal 7 mPas zu bemerken war. Nach einem Jahr hatte die Thixotropie der Masse Suppocire NA stark zugenommen. Auch die, die Lecithinpräparate Epikuron 125 und Alcolec 4135 enthaltenden Rezepturen wiesen zu diesem Zeitpunkt thixotropes Fließverhalten auf, das in beiden Fällen etwa gleich ausgeprägt war. Die Zunahmen der Viskosität und der von den Hysteresekurven eingeschlossenen Flächen waren jedoch geringer als bei der reinen Grundmasse.

Nur der Zusatz von Centrophil K konnte das Auftreten thixotroper Eigenschaften nach einjähriger Lagerung verhindern (Abb. 32). Der stabilisierende Einfluß von Lecithinpräparaten auf das Fließverhalten nahm in der gleichen Reihenfolge zu wie ihre schmelzzeitstabilisierende Wirkung.

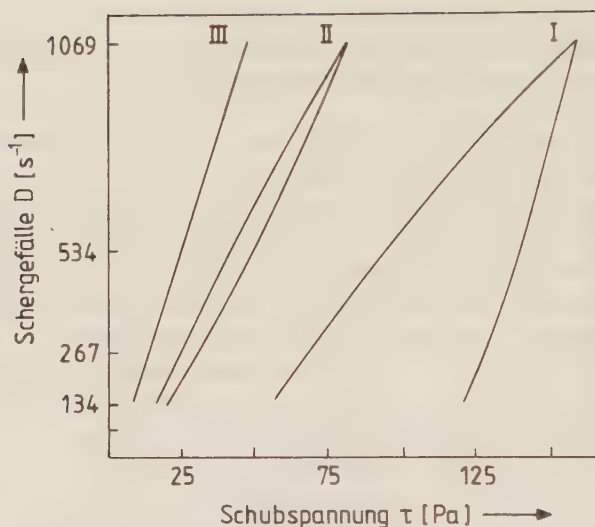


Abb. 32 Einfluß von Lecithinzusätzen auf das Fließverhalten der Grundlage Suppocire NA nach einem Jahr Lagerung
(Lagertemperatur 25°C , Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

- I Suppocire NA ohne Zusätze
- II Suppocire NA + 2% Epikuron 125
- III Suppocire NA + 2% Centrophil K

2.4 Einfluß von Lecithinpräparaten auf Veränderungen der Schmelztemperatur

Die lagerungsbedingte Veränderung des Schmelzbereiches der reinen Grundmasse Witepsol H37 und ihre Beeinflussung durch Zusätze von Eilecithin, Centrophil K und Alcolec 4135 wurden mit Hilfe der Differentialthermoanalyse untersucht. Die Lecithinzusätze veränderten die Schmelztemperatur frisch hergestellter Suppositorien nur wenig, das Schmelzmaximum lag bei allen Proben im Bereich von $36,6 - 37,0^{\circ}\text{C}$. Nach einer Lagerzeit von 20 Monaten war in allen Fällen die Verschiebung des Schmelzmaximums zu höheren Werten und ein schärferer Schmelzbeginn festzustellen (Abb. 33). Außerdem bestanden

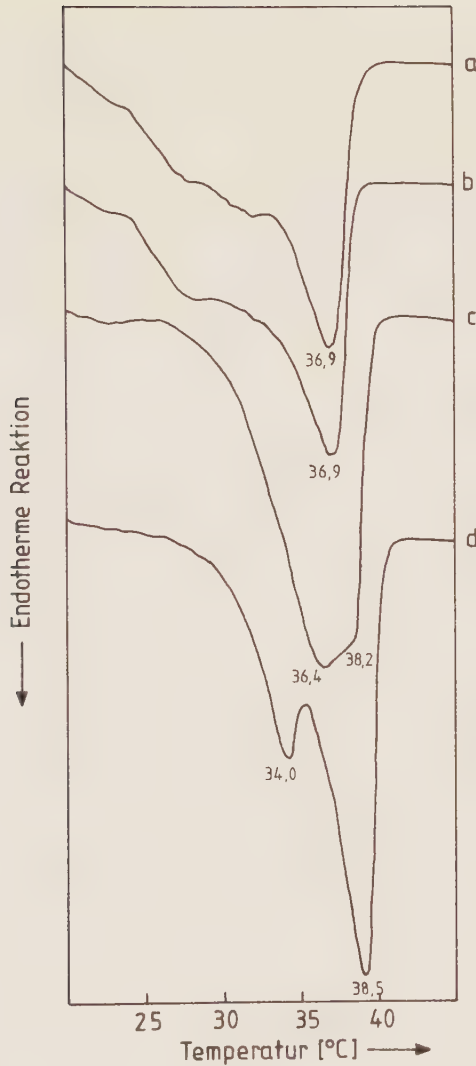


Abb. 33 Einfluß von Eilecithin auf lagerungsbedingte Änderungen des Schmelzverhaltens der Hartfettmasse Witepsol H37
(Lagertemperatur 25°C, Lagerzeit 20 Monate)

- | | |
|--|--|
| a Witepsol H37
frisch erstarrt | c Witepsol H37
nach Lagerung |
| b Witepsol H37 +
2% Eilecithin
frisch erstarrt | d Witepsol H37 +
2% Eilecithin
nach Lagerung |

deutliche Unterschiede im Verlauf der Schmelzkurven von reinen Grundmassen und lecithinhaltigen Proben, welche neben einem Hauptmaximum ein zusätzliches Nebenmaximum im Bereich von 33,3°C bis 34,0°C aufwiesen.

Dies scheint mit der schmelzzeitstabilisierenden Wirkung der Lecithinpräparate in Beziehung zu stehen, da in der Reihenfolge Alcolec 4135, Centrolex R und Eilecithin die Höhe des Nebenmaximums zunahm, während die Schmelzzeit der entsprechenden Suppositorien in der gleichen Reihenfolge abnahm.

Diskussion der Ergebnisse

Wie von THOMA und SERNO festgestellt wurde, sind Lecithinzusätze geeignet, lagerungsbedingte Erhöhungen der Schmelzzeit bei der Grundlage Witepsol H15 innerhalb einer Lagerzeit von 5 Monaten zu verhindern bzw. erheblich zu vermindern, während bei reinen Grundlagenzäpfchen eine Schmelzzeitzunahme von etwa 10 auf 20 Minuten erfolgt (6).

Dieser stabilisierende Einfluß ist auch bei den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Hartfettmassen Suppocire NA und Witepsol H37 festzustellen. Da diese beiden Massen hohe Steigschmelzpunkte im Bereich von etwa 36 - 38°C aufweisen, führt die aufgrund des Modifikationsübergangs $\beta' \rightarrow \beta_1$ eintretende Erhöhung der Schmelztemperatur zu besonders ausgeprägten Verlängerungen der Schmelzzeiten. Zäpfchen der Grundlage Suppocire NA schmelzen nach sechsmonatiger Lagerung erst nach 44 Minuten, solche der Masse Witepsol H37 schmelzen nicht mehr innerhalb einer Stunde, während lecithinhaltige Suppositorien Schmelzzeiten von etwa 19,4 bzw. 22,9 Minuten aufweisen. Alle untersuchten Lecithinpräparate besitzen dabei praktisch die gleiche stabilisierende Wirkung. Nach mehr als 6 Monaten Lagerzeit läßt dieser Einfluß nach, wobei der zeitliche Verlauf und das Ausmaß der Schmelzzeitzunahmen vom verwendeten Lecithinpräparat abhängig ist. Eine deutliche, über 2 Jahre anhaltende Verminderung der Schmelzzeitverlängerung ist nur

bei Zusatz des Lecithinpräparates Centrolex R bzw. von Eilecithin zur Grundmasse Witepsol H37 festzustellen. Zusammenhänge mit dem Aggregatzustand und der Zusammensetzung der Lecithinpräparate können nicht abgeleitet werden.

Möglicherweise besitzt der Partialglyceridgehalt von Hartfettmassen für die Verminderung der Schmelzzeitverlängerung durch Lecithinzusätze Bedeutung. So wird bei der Grundlage Suppocire NA, die im Gegensatz zur Masse Witepsol H37 eine hohe Hydroxylzahl aufweist, lediglich eine lecithinbedingte Verzögerung des Schmelzzeitenanstiegs erreicht.

Eine Stabilisierung des differentialthermoanalytisch bestimmten Schmelzmaximums durch den Zusatz von Lecithinpräparaten, wie sie bei der Grundlage Witepsol H15 nach einjähriger Lagerung beobachtet wurde (48), ist bei der Masse Witepsol H37 nach 20 Monaten nicht festzustellen. Während die Eignung von Lecithinpräparaten als Dispergierhilfsmittel auch von der Einarbeitungstemperatur abhängt (80), sind für stabilisierende Einflüsse auf das Schmelzverhalten weder kurzzeitige Temperaturbelastungen bis 60°C noch die eingesetzte Konzentration von besonderer Bedeutung.

Wie die vorliegenden Befunde zeigen, muß die Eignung von Lecithinpräparaten zur Verminderung lagerungsbedingter Schmelzzeitzunahmen insbesondere bei Hartfettmassen mit ausgeprägter Nachhärtungstendenz fallweise überprüft werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Schmelzzeiterhöhungen, wie sie bei den reinen Grundlagen innerhalb weniger Monate erfolgen, mit einer zeitlichen Verzögerung von 1 - 2 Jahren eintreten können.

3. Einfluß weiterer Hilfsstoffe auf lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens

Hilfsstoffe verschiedener Art werden bei Suppositorien zur Behebung von Herstellungsproblemen sowie zur Verbesserung der chemischen Stabilität oder der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen eingesetzt (32).

Über ihren Einfluß auf die physikalische Stabilität von Hartfett ist wenig bekannt. Mit Hilfe mittelkettiger Triglyceride soll die Nachhärtung verhindert werden können (80). Wie die Lagerung arzneistofffreier und aminophenazonhaltiger Suppositorien ergab, können mit mittelkettigen Triglyceriden lagerungsbedingte Veränderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften jedoch nur vermindert werden (2,8,14,90). Dies gilt auch für Zusätze des Emulgators Sorbitanmonolaurat (90,91). Polysorbitat 20 vermag die Schmelzzeitzunahme nur geringfügig zu beeinflussen. Partialglyceride der Ölsäure und der Stearinsäure wirken sich unterschiedlich auf die Lagerstabilität arzneistoffhaltiger Zäpfchen aus (92).

In der vorliegenden Untersuchung sollten deshalb der Einfluß verschiedener Hilfsstoffe auf die Nachhärtung von Suppositorien bis zu einer Lagerdauer von 2 Jahren bestimmt und mögliche Zusammenhänge zwischen Struktur und stabilisierender Wirkung dieser Verbindungen ermittelt werden. Hilfsstoffhaltige, handelsübliche Hartfettmassen wurden ebenfalls in die Prüfungen einbezogen. Neben Schmelzzeitmessungen wurden die Veränderung des Schmelzbereiches sowie lagerungsbedingte Änderungen des Fließverhaltens untersucht.

3.1 Einfluß auf die Schmelzzeitverlängerung und den Schmelzbereich

Der Einfluß von sieben Suppositorienhilfsstoffen mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften auf die Nachhärtung von Hartfett wurde an den in Tabelle 8 wiedergegebenen Rezepturen untersucht. Die Aufbewahrung der mit den

Grundmassen Suppocire NA und Novata A hergestellten Zäpfchen erfolgte bei einer Temperatur von 25°C. Schmelzzeiten wurden zu Beginn der Lagerung sowie nach 3, 6, 12 und 24 Monaten ermittelt.

Rezeptur	Grundmasse	Hilfsstoff	Konzentration (%)
H ₁	Suppocire NA	dünnflüssiges Paraffin	5
H ₂	Suppocire NA	Ölsäureoleylester	5
H ₃	Suppocire NA	Laurinsäure	0,5
H ₄	Suppocire NA	Laurinsäure	2
H ₅	Suppocire NA	Polysorbat 20	2
H ₆	Suppocire NA	Polysorbat 20	5
H ₇	Novata A	mittelkettige Triglyceride	5
H ₈	Novata A	mittelkettige Triglyceride	10
H ₉	Novata A	Sorbitanmonolaurat	5
H ₁₀	Novata A	Glycerin-polyoxyethylenmonorizinoleat	5

Tab. 8 Übersicht über die untersuchten hilfsstoffhaltigen Zäpfchen-Rezepturen

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, bewirkten bei der Hartfettmasse Suppocire NA Zusätze von Laurinsäure 2%, Ölsäureoleylester 5% und dünnflüssigem Paraffin 5% eine erhebliche Verminderung der lagerungsbedingten Schmelzzeitzunahme (Abb. 34). Die nach einer Lagerzeit von 2 Jahren bestimmten Schmelzzeiten waren im Vergleich zur reinen Grundlage um 31 - 53% (14,4 - 24,6 Minuten) verkürzt. Der Einfluß von Laurinsäure war von der Konzentration abhängig, ein Zusatz von 0,5%, der einer rechnerischen Erhöhung der Säurezahl um 1,4 entspricht, wirkte sich nach 6 Monaten nicht mehr auf die Schmelzzeit aus. Anteile des Hilfsstoffes Polysorbat 20 von 2 bzw. 5% hatten eine nahezu konzentrationsunabhängige Beeinflussung der nach-

härtungsbedingten Schmelzzeiterhöhung zur Folge. Der nach einer Lagerzeit von einem Jahr beobachtete Schmelzzeitunterschied zur reinen Grundlage, der etwa 16% (7,5 Minuten) betrug, blieb im Verlauf der zweijährigen Lagerung praktisch unverändert erhalten.

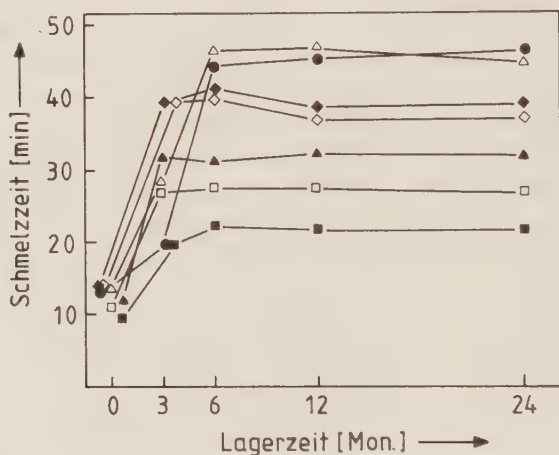


Abb. 34 Auswirkungen von Hilfsstoffzusätzen auf die lagerungsbedingte Schmelzzeitzunahme der Hartfettmasse Suppocire NA (Lagertemperatur 25°C)

- Suppocire NA ohne Zusätze
- △- Suppocire NA + 0,5% Laurinsäure
- ▲- Suppocire NA + 2% Laurinsäure
- Suppocire NA + 5% Ölsäureoleylester
- Suppocire NA + 5% dünnflüssiges Paraffin
- ◆- Suppocire NA + 2% Polysorbat 20
- ◇- Suppocire NA + 5% Polysorbat 20

Der Einfluß der Hilfsstoffe auf den Schmelzbereich der Masse Suppocire NA und seine Veränderung bei einjähriger Lagerung geht aus Tabelle 9 hervor.

Rezeptur	Schmelzbereich (°C)	
	frisch hergestellt	1 Jahr gelagert
Suppocire NA ohne Zusatz	31,8 - 34,9	34,9 - 37,2
+ 5% dünnfl. Paraffin	- 35,1	33,2 - 37,3
+ 5% Ölsäureoleylester	- 35,4	33,4 - 37,2
+ 2% Polysorbat 20	30,7 - 35,4	34,3 - 37,2
+ 5% Polysorbat 20	30,6 - 35,6	34,5 - 37,1
+ 0,5% Laurinsäure	32,1 - 35,8	34,4 - 37,2
+ 2% Laurinsäure	32,0 - 35,4	33,9 - 37,1

Tab. 9 Einfluß von Hilfsstoffen auf den Schmelzbereich der Hartfettmasse Suppocire NA in Abhängigkeit von einer einjährigen Lagerung bei 25°C

Bei frisch hergestellten Suppositorien bewirkten Zusätze von dünnflüssigem Paraffin 5% und Ölsäureoleylester 5% einen unscharfen Schmelzbereich, der bereits bei Temperaturen unter 30°C einsetzte. Polysorbat 20 erniedrigte unabhängig von seiner Konzentration die untere Grenze des Schmelzbereiches der Masse Suppocire NA um etwa 1°C, während Laurinsäure praktisch keinen Einfluß auf diese Temperatur ausübte. Da die obere Grenztemperatur des Schmelzbereiches durch die Hilfsstoffzusätze um 0,2 - 0,9°C zu höheren Werten hin verschoben wurde, war in der Regel eine hilfsstoffbedingte Vergrößerung des Schmelzbereiches festzustellen.

Nach einjähriger Lagerung wiesen Rezepturen, die Laurinsäure 2%, Ölsäureoleylester 5% oder dünnflüssiges Paraffin 5% enthielten, einen Schmelzbereich bei Temperaturen auf, die um 1,0 - 1,7°C unter dem von der reinen Hartfettmasse erreichten Wert von 34,9°C lagen.

Zusätze von Polysorbat 20 (2 und 5%) bzw. von Laurinsäure 0,5% begannen nur bei geringfügig niedrigeren Temperaturen zu schmelzen als die reine Grundlage. Die obere Grenze des Schmelzbereiches war bei der Masse Suppocire NA und allen

hilfsstoffhaltigen Rezepturen praktisch identisch.

Eine deutliche Verminderung lagerungsbedingter Schmelzzunahmen war nur bei den Hilfsstoffzusätzen zu beobachten, welche die untere Grenztemperatur des Schmelzbereiches gelagerter Rezepturen im Vergleich zur reinen Grundmasse Suppocire NA um mindestens 1°C senkten.

Alle mit der Hartfettmasse Novata A verarbeiteten Hilfsstoffe konnten die nachhärtungsbedingte Schmelzzzeitverlängerung teilweise verhindern (Abb. 35). Die Schmelzzzeiten der 2 Jahre ge-

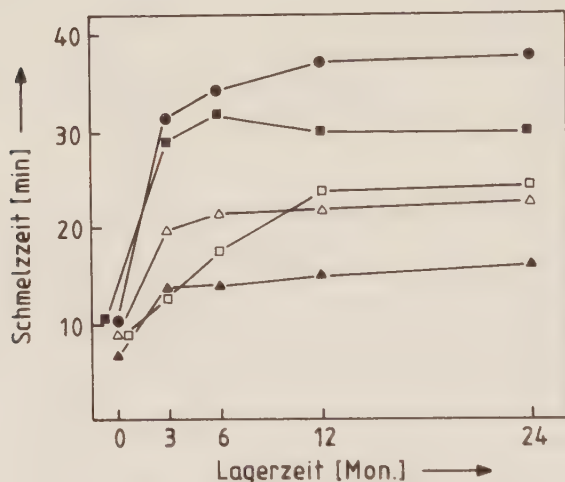


Abb. 35 Auswirkungen von Hilfsstoffzusätzen auf die lagerungsbedingte Schmelzzzeitzunahme der Hartfettmasse Novata A
(Lagertemperatur 25°C)

- Novata A ohne Zusätze
- Δ- Novata A + 5% mittelkettige Triglyceride
- ▲- Novata A + 10% mittelkettige Triglyceride
- Novata A + 5% Sorbitanmonolaurat
- Novata A + 5% Glycerin-polyoxyethylenmonorizinoleat

lagerten Suppositorien waren bei Zusatz von mittelkettigen Triglyceriden konzentrationsabhängig um 40 bzw. 57% (15,1 bzw. 21,5 Minuten) kürzer als bei der reinen Grundlage, die nach dieser Lagerzeit eine Schmelzzeit von 37,7 Minuten aufwies. Sorbitanmonolaurat 5% verminderte die Schmelzzeiterhöhung um 35% (13,3 Minuten), Glycerin-polyoxyethylen-monorizinoleat 5%, das den geringsten Einfluß besaß, um 21% (7,8 Minuten).

Der Schmelzbereich der Hartfettmasse Novata A wurde durch die zugesetzten Hilfsstoffe unterschiedlich beeinflusst (Tab. 10).

Rezeptur	Schmelzbereich (°C)	
	frisch hergestellt	1 Jahr gelagert
Novata A ohne Zusatz	30,7 - 35,6	34,7 - 37,2
+ 5% mittelkettige Triglyceride	30,6 - 35,0	34,2 - 37,3
+ 10% mittelkettige Triglyceride	- 34,7	33,1 - 36,7
+ 5% Sorbitanmonolaurat	30,6 - 34,6	33,8 - 37,8
+ 5% Glycerin-polyoxyethylen-monorizinoleat	30,9 - 35,4	33,5 - 37,3

Tab. 10 Einfluß von Hilfsstoffen auf den Schmelzbereich der Hartfettmasse Novata A in Abhängigkeit von einer einjährigen Lagerung bei 25°C

Bei frisch hergestellten Rezepturen war ein Hilfsstoffeinfluß auf die, dem beginnenden Schmelzen entsprechende untere Grenztemperatur des Schmelzbereiches nur für mittelkettige Triglyceride 10% nachweisbar, wobei ein bei niedriger Temperatur einsetzender, schleppender Schmelzbeginn festzustellen war.

Die das Schmelzende anzeigende obere Grenztemperatur wurde durch Zusätze von mittelkettigen Triglyceriden und Sorbitanmonolaurat um 0,6 - 1,6°C gesenkt. Mittelkettige Triglyceride und Sorbitanmonolaurat 5% führten dabei zu einer Verengung des Schmelzbereiches.

Nach Lagerung war die untere Grenze des Schmelzbereiches bei allen untersuchten Rezepturen hilfsstoffbedingt um $0,5 - 1,6^{\circ}\text{C}$ niedriger als bei der reinen Grundmasse Novata A. Eine Senkung der oberen Grenztemperatur war nur bei Zusatz von mittelkettigen Triglyceriden 10% festzustellen, Sorbitanmonolaurat 5% führte sogar zu einer Erhöhung um $0,5^{\circ}\text{C}$.

Eine Beziehung zwischen den Auswirkungen der Hilfsstoffe auf lagerungsbedingte Änderungen des Schmelzbereiches und der Schmelzzeitzunahme bestand nur für mittelkettige Triglyceride bei einem Anteil von 10%.

3.2 Einfluß auf das Fließverhalten von Zäpfchenschmelzen

Bei den mit der Grundlage Novata A hergestellten Rezepturen wurden auch die lagerungsbedingten Veränderungen der rheologischen Eigenschaften nach 3, 6 und 12 Monaten untersucht. Zu Beginn der einjährigen Lagerung zeigten alle frisch hergestellten Rezepturen ebenso wie die reine Hartfettmasse idealviskoses Fließverhalten, die Viskositätswerte betrugen zwischen 52,2 und 59,2 mPas. Hilfsstoffe mit stabilisierendem Einfluß erhielten annähernd den idealviskosen Zustand der Schmelzen und unterdrückten weitgehend die Ausbildung thixotroper Effekte. Dieser stabilisierende Einfluß war bei Sorbitanmonolaurat 5% und mittelkettigen Triglyceriden 10% besonders ausgeprägt. Mittelkettige Triglyceride 5% ließen bereits eine deutliche lagerungsbedingte Zunahme strukturviskosen Fließverhaltens erkennen. Ein Zusatz von Glycerin-polyoxyäthylen-monorizinoat 5% wirkte sich nur geringfügig auf lagerungsbedingte Änderungen der rheologischen Eigenschaften aus. Die nach einem Jahr aufgenommene Fließkurve der geschmolzenen Rezeptur wich nur wenig vom Verlauf bei Schmelzen nachgehärteter reiner Grundmassenzäpfchen ab (Abb. 36).

Mit Ausnahme von Sorbitanmonolaurat 5%, das einen stärkeren Einfluß auf die Änderung des Fließverhaltens als auf die Schmelzzeit besaß, entsprach diese Reihenfolge den Ergebnissen der Schmelzzeituntersuchungen.

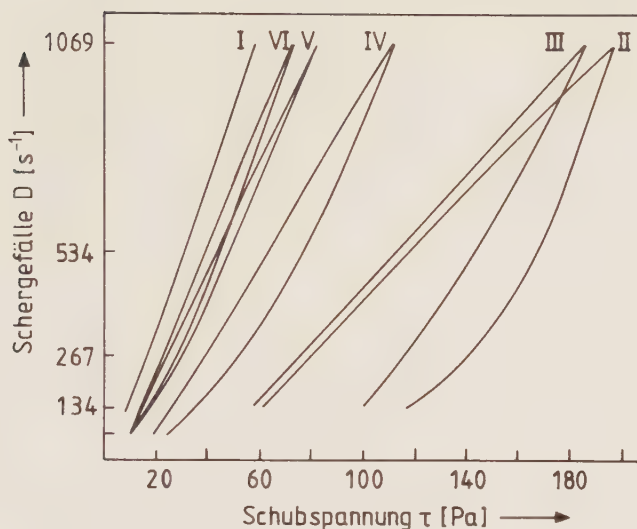


Abb. 36 Einfluß von Hilfsstoffen auf die lagerungsbedingte Änderung des Fließverhaltens der Hartfettmasse Novata A
(Lagertemperatur 25°C , Lagerzeit 1 Jahr, Drehkörperbeschleunigung $n = 128 \text{ U/min}^2$)

- I Novata A, Suppositorium frisch hergestellt
- II Novata A, gelagert
- III Novata A + 5% Glycerin-polyoxyethylenmonorizinoleat
- IV Novata A + 5% mittelkettige Triglyceride
- V Novata A + 5% Sorbitanmonolaurat
- VI Novata A + 10% mittelkettige Triglyceride

3.3 Schmelzzeitzunahmen bei handelsüblichen, hilfsstoffhaltigen Hartfettmassen

Suppositoriengrundlagen mit Hilfsstoffzusätzen werden von den Herstellern von Hartfettmassen angeboten, um beispielsweise eine Verbesserung der Gießfähigkeit oder der Resorption von Wirkstoffen zu ermöglichen (34). Angaben über die physikalische Stabilität derartiger Grundmassen sind bisher nicht bekannt geworden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb an 10 hilfsstoffhaltigen Hartfettmassen der Einfluß einer zweijährigen Lagerung auf die Schmelzzeit untersucht. Wie die Ergebnisse zeigen, wiesen alle untersuchten Massen Schmelzzeiterhöhungen von mehr als 50% auf. Bei 4 Grundmassen betrugen die Zunahmen über 100%. Da in einigen Fällen niedrige Ausgangswerte für die Schmelzzeit vorlagen, stieg sie bei 4 nachgehärteten Suppositoriengrundlagen nicht über 15 Minuten an, Schmelzzeiten von über 30 Minuten wurden nur bei der gelagerten Masse Estarinum E festgestellt. Da die Hersteller zugesetzte Hilfsstoffe nicht deklarieren, konnten keine Beziehungen zwischen der Art der Hilfsstoffe und deren Einfluß auf die Schmelzzeiten abgeleitet werden.

Die hilfsstoffhaltigen Hartfettmassen Suppocire AS2X, AML und BML unterscheiden sich in wesentlichen Merkmalen wie Schmelzbereich und Hydroxylzahl nicht von den hilfsstofffreien Massen Suppocire AS2, AM und BM. Da für diese hilfsstofffreien Massen in einem anderen Zusammenhang Schmelzzeiten ermittelt wurden, war es naheliegend die Schmelzzeitänderungen bei Lagerung zu vergleichen.

Wie aus Abbildung 37 hervorgeht, besitzen die Hilfsstoffzusätze bei diesen Massen für die lagerungsbedingte Schmelzzeitzunahme nur untergeordnete Bedeutung. Lediglich bei den Massen Suppocire BM und BML wies das hilfsstoffhaltige Hartfett nach 2 Jahren eine um 15% (2,9 Minuten) kürzere Schmelzzeit auf.

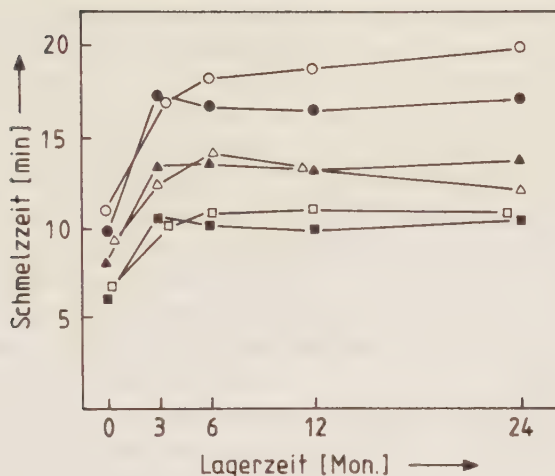


Abb. 37 Lagerungsbedingte Schmelzeitzunahme hilfsstoffhaltiger und hilfsstofffreier Suppocire-Hartfettmassen mit vergleichbaren Steigschmelzpunkten und Hydroxylzahlen (Lagertemperatur 25°C)

- | | | | |
|-----|---------------|-----|----------------|
| -▲- | Suppocire AML | -○- | Suppocire BM |
| -△- | Suppocire AM | -■- | Suppocire AS2X |
| -●- | Suppocire BML | -□- | Suppocire AS2 |

Diskussion der Ergebnisse

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, können Hilfsstoffe in Abhängigkeit ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften Einflüsse auf nachhärtungsbedingte Veränderungen von Hartfett-Suppositoriengrundlagen wie beispielsweise die Zunahme der Schmelzzeit und die Erhöhung des Schmelzbereiches ausüben. Suppositorien der Hartfettmassen Suppocire NA und Novata A, die lipophile Hilfsstoffe wie dünnflüssiges Paraffin, mittelkettige Triglyceride oder Ölsäure-oleylester in einer Konzentration von 5% enthalten, weisen

nach Lagerung Schmelzzeiten auf, die um 40 - 50% kürzer sind als bei den hilfsstofffreien Grundlagen. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß durch solche flüssigen, lipophilen Hilfsstoffe der Solid Fat Index, der den bei der jeweiligen Temperatur fest vorliegenden Anteil eines Fettes angibt (35, 70), konzentrationsabhängig vermindert wird. Dies hat teilweise deutliche Auswirkungen auf den Schmelzbereich frisch hergestellter Zäpfchen zur Folge. Häufig setzt der Schmelzvorgang aufgrund solcher Zusätze bei Temperaturen unter 30°C ein, wodurch die Festigkeit der Massen abnimmt und die Suppositorien bereits bei Raumtemperatur eine schmierige Konsistenz aufweisen können.

Laurinsäure, die eine hohe Schmelztemperatur von etwa 44°C besitzt, beeinflußt den Schmelzbereich frisch hergestellter Suppositorien nur unwesentlich. Ist sie in einer Konzentration von 2% in der Masse Suppocire NA enthalten, so ist die Schmelzzeit nach zweijähriger Lagerung um etwa 30% kürzer als bei der hilfsstofffreien Grundlage. Eine Verwendung von Laurinsäure zur Verminderung lagerungsbedingter Schmelzzeitzunahmen scheidet dennoch aus, da die notwendige Konzentration von 2% bereits erheblich den von der Ph. Eur. Bd. III (121) für die Säurezahl vorgeschriebenen Grenzwert von 0,5 überschreitet und freie Fettsäuren Reizwirkungen an der Rektalschleimhaut verursachen können.

Bei den Hilfsstoffen Sorbitanmonolaurat, Glycerin-polyoxyethylen-monorizinoleat und Polysorbat 20 nimmt mit zunehmender Hydrophilie der Einfluß auf lagerungsbedingte Schmelzzeiterhöhungen ab. Nur Sorbitanmonolaurat 5% vermindert die Schmelzzeit gelagerter Zäpfchen im Vergleich zur reinen Grundmasse um mehr als 30%. Ein Zusammenhang mit einer Beeinflussung des Modifikationsübergangs $\beta' \rightarrow \beta_1$ erscheint wahrscheinlich, da die kristallisationsverzögernden Eigenschaften von Sorbitanfettsäureestern in der Schokoladenindustrie genutzt werden (131-134). Die Einflußnahmen dieser höher viskosen Hilfsstoffe auf den Schmelzbereich frisch hergestellter Suppositorien sind in der Regel schwächer als die durch Zusatz lipophiler Stoffe mit geringerer Viskosität hervorgerufenen Veränderungen.

Die geprüften Hilfsstoffzusätze können die lagerungsbedingte Erhöhung des Schmelzbereiches von Hartfettzäpfchen nicht verhindern. Bei den ein Jahr gelagerten, hilfsstoffhaltigen Rezepturen liegt aber die untere Grenztemperatur des Schmelzbereiches, die dem Beginn des Schmelzens entspricht, in der Regel um $0,4 - 1,2^{\circ}\text{C}$ unterhalb der bei den reinen Grundmassen bestimmten Werten. Der obere Grenzwert des Schmelzbereiches, der dem vollständigen Aufschmelzen entspricht, wird durch die untersuchten Hilfsstoffe kaum beeinflusst.

Abweichendes Verhalten verursacht der Zusatz an 10% mittelkettigen Triglyceriden, der den Schmelzbereich insgesamt zu niedrigeren Werten verschiebt.

Sorbitanmonolaurat führt zu einer Erweiterung des Schmelzbereiches der gelagerten Grundmasse Novata A von $34,7 - 37,2^{\circ}\text{C}$ auf $33,8 - 37,8^{\circ}\text{C}$.

Neben der Schmelzzeit sind auch das Fließverhalten und die Viskosität der Zäpfchenschmelzen für die Bioverfügbarkeit inkorporierter Arzneistoffe von Bedeutung (66). Ausgeprägte stabilisierende Effekte auf die rheologischen Eigenschaften der Masse Novata A besitzen nur mittelkettige Triglyceride 10% und Sorbitanmonolaurat 5%.

Während bei Lecithinzusätzen lagerungsbedingte Schmelzzeit erhöhungen nur mit erheblichen Verzögerungen eintreten, üben die hier untersuchten Hilfsstoffe praktisch keinen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf des Schmelzzeitanstiegs aus, die Schmelzzeiten der nachgehärteten Rezepturen sind jedoch niedriger als die der nachgehärteten reinen Grundmassen.

Lipophile Hilfsstoffe, wie dünnflüssiges Paraffin und mittelkettige Triglyceride, sowie Sorbitanmonolaurat scheinen als Zusätze zur Verminderung nachhärtungsbedingter Veränderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Hartfettzäpfchen geeignet zu sein. Dabei muß insbesondere bei dünnflüssigem Paraffin und mittelkettigen Triglyceriden fallweise in Abhängigkeit vom Schmelzbereich der Grundmasse und den von Arzneistoffen ausgehenden Einflüssen eine geeignete Hilfsstoffkonzentration ermittelt werden.

IV. Untersuchungen zur Dosierungsgenauigkeit von Suppositorien

Bei einzeldosierten Arzneiformen stellen unzulässige Streuungen der Einzelgehalte sowie erhebliche Abweichungen des Durchschnittsgehaltes, die durch fehlerhafte Herstellung bedingt sind, mögliche Probleme der Arzneimittelsicherheit dar.

Arzneibücher stellen daher entsprechende Anforderungen an die Dosierungsgenauigkeit. So läßt die USP XXI (93) die Einzelgehalte einer Stichprobe (content uniformity) beispielsweise bei Tabletten, Dragees und Kapseln überprüfen. Derartige Qualitätskriterien sind bisher bei Suppositorien jedoch noch nicht vorgeschrieben. Grenzwerte für die Abweichung des durchschnittlichen Arzneistoffgehaltes vom Sollgehalt werden von der Pharm. Helv. VI (95) angegeben. Diese begrüßenswerte Prüfung läßt jedoch keinen Rückschluß auf eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung innerhalb einer Charge zu.

Gerade bei Suppositorien sind jedoch Dosierungsprobleme zu erwarten, die insbesondere im Zusammenhang mit der Sedimentation suspendierter Arzneistoffe bei der Herstellung im Gießverfahren auftreten. Außerdem ist mit Mischungsproblemen bei der Verarbeitung niedrig dosierter Arzneistoffe wie Ergotamin-tartrat oder Corticoiden zu rechnen (36).

Das DAB 8 (94) sieht lediglich eine völlig unbefriedigende Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gewichtes vor.

Bisher durchgeführte Untersuchungen lassen erkennen, daß bei höheren Arzneistoffdosierungen und einwandfreier Herstellungstechnik eine gute bis befriedigende Dosierungsgenauigkeit erreicht werden kann. Dies trifft sowohl für Suppositorien zu, die mit verschiedenen Arzneistoffen in Krankenhausapotheken hergestellt wurden (96,97), als auch für industriell hergestellte Zäpfchenpräparate (98,118). Bei zinkoxid- und wismut-subnitrathaltigen Hämorrhoidalzäpfchen, die wegen der hohen Arzneistoffdichten eine entsprechend sorgfältige Herstellung erfordern, konnten neben sehr gut dosierten Präparaten auch solche mit stark streuenden Einzelgehalten gefunden werden (99).

Auch bei Arzneistoffgehalten unter 10 mg/Zäpfchen ist bei einwandfreier Herstellungstechnik eine gleichmäßige Arzneistoffverteilung zu erreichen (100,101). Befunde bei Apothekenrezepturen, welche 10 mg Morphin-HCl bzw. 0,5 mg Methylatropin-HCl enthielten, zeigen, daß nur bei Einhaltung geeigneter Herstellungsbedingungen befriedigende Ergebnisse erzielt werden können (102,103). Ähnliches gilt auch für die pharmazeutische Qualität industriell hergestellter niedrig dosierter, corticoidhaltiger Suppositorien (36).

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Einzeldosierungsgenauigkeit handelsüblicher Ergotamintartrat- und Bisacodyl-Suppositorien überprüft werden, da für diese häufig verwendeten Zubereitungen bisher nur wenige Befunde vorliegen. Außerdem sollte der Einfluß unterschiedlicher Herstellungsbedingungen auf die rezepturmäßige Anfertigung niedrig dosierter Suppositorien am Beispiel der Abführenden Zäpfchen des Neuen Rezeptur-Formulariums (21) geprüft werden.

1. Untersuchung der Dosierungsgenauigkeit von Ergotamintartrat-Suppositorienpräparaten

Ergotamintartrat ist in handelsüblichen Arzneimitteln zur rektalen Anwendung in Dosierungen von 0,25 - 2 mg enthalten. Die Rote Liste 1984 (83) führt 8 Suppositorien- und 1 Rektalkapselpräparat auf, in denen das Alkaloid in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorliegt. Die Mengenanteile dieser anderen Arzneistoffe liegen dabei 65 bis 680 fach höher als der Anteil an Ergotamintartrat.

Eine quantitative Bestimmung kann colorimetrisch nach Extraktion aus der Arzneiform und Umsetzung mit van Urk-Reagenz erfolgen. Mit Hilfe dieses Verfahrens wurde bei einzelnen Suppositorien ein Alkaloidgehalt zwischen 88,0 und 104,0% des deklarierten Wertes gefunden (107). Dabei blieb jedoch eine Zersetzung des Ergotamins, die bei Lagerung von Suppositorien eintreten kann (108) sowie eine mögliche Verunreinigung durch andere Mutterkornalkaloide unberücksichtigt.

Die analytische Erfassung von Ergotamin neben anderen Secale-Alkaloiden kann insbesondere mit säulenchromatographischen (109) und dünnschichtchromatographischen Verfahren (110-115) durchgeführt werden.

Zur quantitativen Bestimmung kann die ergotaminhaltige Zone abgeschabt und der Arzneistoff nach Extraktion mit Hilfe unterschiedlicher Elutionsmittel als Farbkomplex photometrisch bestimmt werden. Mehrere Untersuchungen befassen sich mit der Optimierung des Elutionsmittels (113,114).

Durch fluorimetrische Direktauswertung der Chromatogramme wurde das Analysenverfahren vereinfacht (115) und für Gehaltsbestimmungen bei einer Modellrezeptur angewandt (111,112).

Hartfett kann jedoch Störungen der chromatographischen Trennung verursachen, weshalb Ergotamin vor der Bestimmung aus den Zäpfchen extrahiert wurde. Da solche Extraktionen zeitaufwendig sind, die Untersuchungen aber aus Stabilitätsgründen innerhalb eines Tages durchgeführt werden müssen (111), wurde das Verfahren auf die Bestimmung jeweils weniger Prüfmuster eingeschränkt.

Für die vorliegende Untersuchung der Einzeldosierungsgenauigkeit war es erforderlich, ein dünnschichtchromatographisches Bestimmungsverfahren zu entwickeln, das die rasche Prüfung ausreichender Stückzahlen erlaubte. Dies konnte mit Hilfe geeigneter Lösungsmittelgemische, die eine klare Löslichkeit von Hartfett und Ergotamintartrat ermöglichten, erreicht werden.

Probenvorbereitung

In Vorversuchen wurden, ausgehend von Lösungsmittelmischungen, die zur Elution von Ergotamin aus chromatographischen Sorbentien verwendet werden, solche Gemische ermittelt, die folgende Anforderungen erfüllten:

- gutes Lösungsvermögen für Hartfett und Ergotamintartrat
- keine Flotation ungelöster Bestandteile beim Zentrifugieren
- schlechte Fließmittel für Ergotamintartrat zur Gewährleistung kleiner Auftragflecke.

Diese Bedingungen konnten mit folgenden Lösungsmittelgemischen erfüllt werden:

I	Chloroform/Essigsäure	90 + 10
II	Chloroform/Aceton	95 + 5
III	Chloroform/Aceton	50 + 50

Bei der mittels Mikrokapillaren vorgenommenen Auftragung der Proben auf HPTLC-Platten entstanden Flecke von etwa 5 mm Durchmesser. Das durch seine Fluoreszenz gut erkennbare Ergotamintartrat verblieb punktförmig in der Fleckmitte, der Durchmesser betrug meistens weniger als 1 mm. Der äußere Bereich des Auftrageflecks bestand aus Hartfett und weiteren Arzneistoffen.

Vorentwicklung zur Abtrennung der Zäpfchenmasse

Die Abtrennung der Suppositoriengrundlage erfolgte, wie bei corticoidhaltigen Suppositorien beschrieben (36), durch eine Vorentwicklung der Platten mit Chloroform bis zum oberen Plattenrand, wobei Ergotamintartrat punktförmig an der Startposition verblieb.

Chromatographische Abtrennung von Arzneistoffen

Die anschließende chromatographische Trennung stellte wegen des großen Anteils an begleitenden Arzneistoffen entsprechende Anforderungen an die Trennleistung. In Vorversuchen wurden dazu zahlreiche zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Ergotamintartrat vorgeschlagene Fließmittelsysteme (106) überprüft. Die folgenden Fließmittel wurden ausgewählt, weil sie bei den verschiedenen Kombinationspräparaten zur Abtrennung des Ergotamintartrats von den anderen Wirkstoffen herangezogen werden konnten (Tab. 11):

- 1 Chloroform/Methanol 7:1 (116)
- 2 Benzol/n-Propanol/Ammoniak (25%) 50:9:1 modifiziert nach (117)
- 3 Chloroform/Aceton/Ethanol 96% 6:4:3 modifiziert nach (113)
- 4 Chloroform/Aceton/Ethanol 96% 5:4:2 modifiziert nach (113)

Präparat	Ergotamin-tartrat (mg)	Weitere Bestandteile	Lösungs-mittel	Fließ-mittel
A	1,5	Mecloxadindihydrogen-citrat 40 mg; Camylofin-dihydrogenchlorid 100 mg Coffein 160 mg; Propy-phenazon 300 mg;	II	1
B	2	Coffein 100 mg; Pento-barbital 30 mg;	I	1
C	2	Coffein 100 mg; Bella-donna-Alkaloide 0,25 mg; Butalbital 100 mg;	I	1
D	1	Coffein 100 mg; Nicotin-säureamid 75 mg; Mepyraminmaleat 30 mg;	I	1
E	2	Acetylsalicylsäure 400 mg; Coffein 100 mg;	I	4
F	1,5	Extr. Rhiz. Gelsemii sicc.(8:1) 15 mg; Papa-verinhydrochlorid 20 mg Carbromal 50 mg; Coffein. citr. 50 mg; Inositol-nicotinat 100 mg; Propy-phenazon 300 mg; Phenyl-ethylbarbitursäure 15 mg	I II	3 4
G	1,5	Coffein 170 mg; Propy-phenazon 225 mg; Paracetamol 300 mg; Phenobarbital 60 mg	III	3
H	1,5	Thiaminnitrat 5 mg; Phenyltoloxamindihydro-gencitrat 50 mg; Coffein 95 mg; Coffeincitrat 10 mg; Ethenzamid 250 mg;	I	2
I	0,25	Thiamincitrat 5 mg; Coffein 55 mg; Coffein-citrat 10 mg; Ethenzamid 100 mg	I	1

Tab. 11 Zusammensetzung der untersuchten ergotamintartrat-haltigen Suppositorienpräparate und Angabe der zur quantitativen Bestimmung verwendeten Lösungs- und Fließmittelsysteme

Quantitative Auswertung sowie Untersuchung von Richtigkeit und Reproduzierbarkeit

Die quantitative Bestimmung des Ergotamintartrats erfolgte mittels eines spektraldensitometrischen Verfahrens durch Direktauswertung der entwickelten Chromatogramme, wobei die Intensität der Fluoreszenz der Proben bestimmt wurde. Im Bereich von etwa 20 bis 160 ng bestand bei den verwendeten Lösungs- und Fließmittelgemischen eine lineare Beziehung zwischen den ermittelten Peakhöhen und der Arzneistoffmenge (Abb. 38).

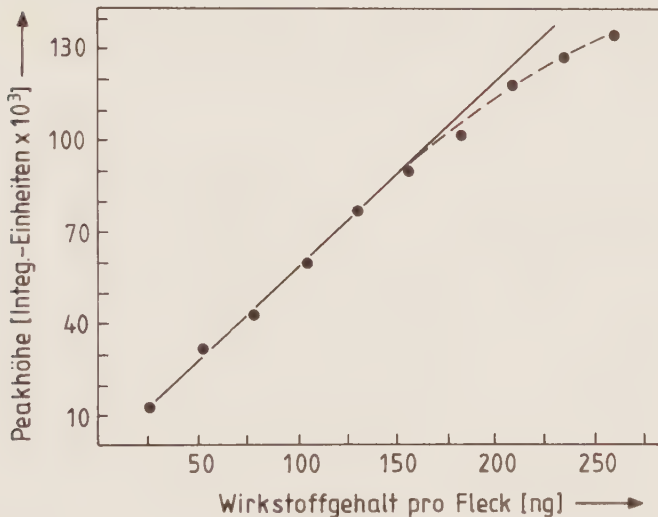


Abb. 38 Beziehung zwischen Konzentration und Peakhöhe bei der densitometrischen Bestimmung von Ergotamintartrat
(Probenvorbereitung mit Lösungsmittel I, Hauptentwicklung mit Fließmittel 1)

Die Hauptentwicklung der Chromatogramme erfolgte über eine Laufstrecke von etwa 5 cm, wobei Hartfett keinen Einfluß auf die Trennung ausübte, da es bei der Vorentwicklung bereits

über diese Strecke hinaus anstieg. Die aus den Chromatogrammen ableitbaren Fleckdurchmesser betrugen 4 bzw. 3,5 mm (Abb. 39).

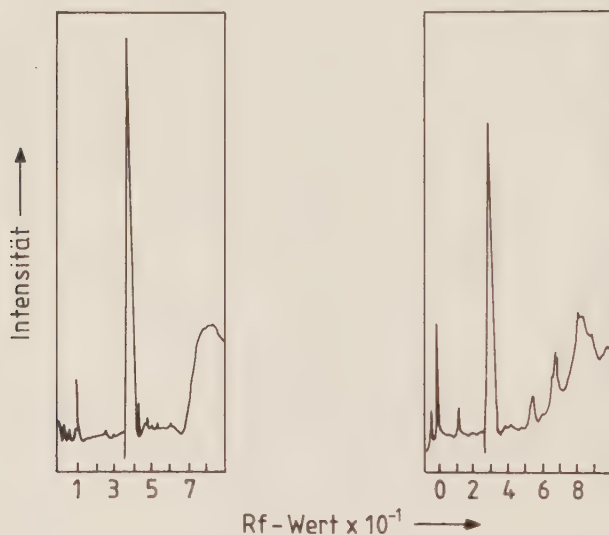


Abb. 39 Abtrennung von Ergotamintartrat mittels Dünnschichtchromatographie bei den Präparaten A und E

Zur Bestimmung von Richtigkeit und Reproduzierbarkeit wurde bei mehreren Präparaten ein genau abgemessener Volumenanteil einer Probe mit einem genau abgemessenen Volumen einer Ergotamintartrat-Lösung bekannten Gehaltes versetzt und eine mindestens 10-malige Gehaltsbestimmung durchgeführt. Dabei lagen die relativen Standardabweichungen im Bereich von 1,31 - 2,86%, die Differenzen zwischen gefundenem Gehalt und errechnetem Sollgehalt zwischen -2,6 und +2,6% (Tab. 12).

Präparat	s _{rel} (%)	Δ%
B	2,07	+1,5
C	1,93	+2,6
E	2,86	-2,1
F	1,31	+0,2
G	2,00	-2,6
I	2,17	-2,5

Tab. 12 Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der densitometrischen Ergotamintartrat-Bestimmung bei handelsüblichen Präparaten

Δ%: Abweichung des gefundenen Gehaltes vom errechneten Sollwert

Einzeldosierungsgenauigkeit

In Anlehnung an die Vorschriften der USP XXI (93) zur Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit (content uniformity) wurde für jedes Präparat aus einer Stichprobe von 30 Suppositorien die Ermittlung der Einzelgehalte von 10 Zäpfchen vorgenommen. Davon abweichend wurden bei den Präparaten A und F jeweils 20 Suppositorien geprüft, die dem Inhalt von 2 Originalpackungen entsprachen (Abb. 40).

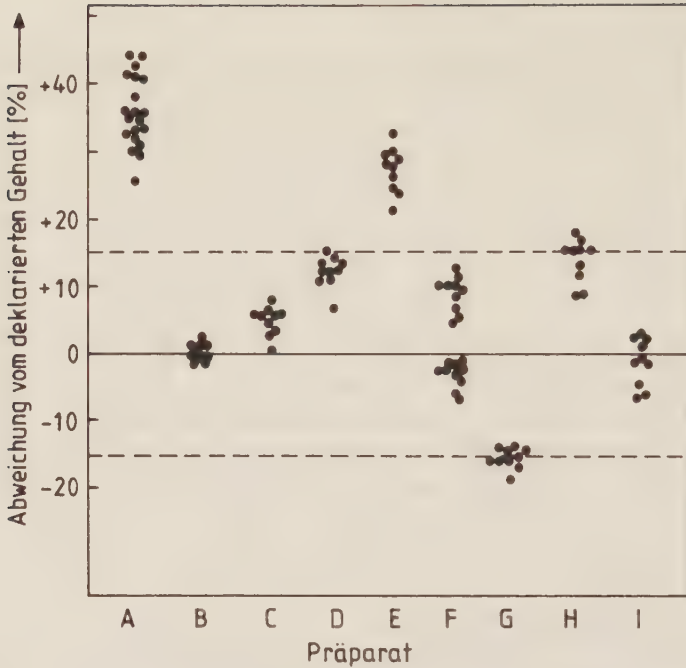


Abb. 40 Qualitätsunterschiede bei der Einzeldosierungsgenauigkeit von Ergotamintartrat in 9 Suppositorien-Kombinationspräparaten

Zur Beurteilung von Qualitätsunterschieden der Zäpfchenpräparate sollen die Bestimmungen der USP XXI zur Einzeldosierungsgenauigkeit von Kapseln sowie die Anforderungen der Ph. Helv. VI an den durchschnittlichen Gehalt von Suppositorien herangezogen werden.

Die USP XXI läßt bei der Prüfung der Einzeldosierungsgenauigkeit von Kapseln größere Gehaltsabweichungen zu als bei Tabletten oder Dragees. So kann von der Prüfung 20 weiterer Einzelproben abgesehen werden, sofern von 10 Einzelgehalten 9 um höchstens $\pm 15\%$ vom deklarierten Gehalt abweichen. Bei einer Probe ist eine größere Abweichung, die aber nicht mehr als $\pm 25\%$ betragen darf, zulässig. Solche Gehaltsabweichungen bis zu $\pm 25\%$ sind bei einer Einzelgehaltsbestimmung von 30 Kapseln bei höchstens 3 Proben erlaubt. Ferner wird die Streuung der

Einzelgehalte begrenzt. So darf bei Prüfung von 10 Kapseln die relative Standardabweichung höchstens 6,0% und bei Prüfung von 30 Kapseln nicht mehr als 7,8% betragen.

Präparat B entspricht diesen Anforderungen sehr gut. Die Einzelgehalte weisen mit einer relativen Standardabweichung von 1,4% nur eine sehr geringe Streuung auf, die maximale Abweichung vom deklarierten Gehalt ist mit 2,7% ebenfalls sehr gering (Tab. 13). Die Präparate C und I sind als gut dosiert zu bezeichnen. Die Streuungen der Einzelgehalte sind etwas größer als bei Präparat B und Präparat C ist außerdem um durchschnittlich etwa 5% überdosiert. Vom Rektalkapsel-Präparat D werden die Anforderungen erfüllt, nur ein Suppositorium weist eine Gehaltsabweichung um mehr als 15% vom deklarierten Wert auf. Die Präparate G und H entsprechen nicht den Bestimmungen der USP XXI, da 5 bzw. 6 Einzelgehalte um mehr als 15% vom deklarierten Wert abweichen. Allerdings bestehen bei Berücksichtigung der Genauigkeit des Analysenverfahrens zwischen den maximalen Gehaltsabweichungen von -18,1% bzw. +18,5% und dem zulässigen Grenzwert keine signifikanten Unterschiede. Die Dosierungsgenauigkeit der untersuchten Chargen der Präparate A und E ist völlig unzureichend. So liegen bei Präparat A alle 20 Einzelgehalte um mehr als 25% über dem deklarierten Gehalt, bei Präparat E ist dies bei 7 von 10 Einzelwerten der Fall. Die maximalen Überdosierungen erreichen bei diesen beiden Fertigarzneimitteln 44,3 bzw. 33,1%. Die 20, bei Präparat F bestimmten Einzelgehalte, weisen eine starke Streuung auf, die relative Standardabweichung beträgt 6,45%, weshalb eine Bewertung der Einzeldosierungsgenauigkeit nur bei einem Stichprobenumfang von 30 Zäpfchen möglich wäre. Die Mittelwerte des Gehaltes der jeweils 10, einer Originalpackung entnommenen Suppositorien unterscheiden sich mit 1,457 mg und 1,640 mg um mehr als 12% voneinander. Da beide Packungen der selben Charge angehörten, ist an diesem Beispiel erkennbar, daß wegen der innerhalb der Herstellungszeit einer Charge möglichen Entmischungen gerade die pharmazeutische Qualität von Zäpfchenpräparaten nicht nur durch eine Endkontrolle sichergestellt werden kann.

Die Pharm. Helv. VI läßt bei Suppositorien Abweichungen des durchschnittlichen Gehaltes vom deklarierten Wert um bis zu $\pm 10\%$ zu. Dieser Bestimmung genügen nur die Präparate B, C, F und I, während bei mehr als der Hälfte der untersuchten Präparatechargen größere Abweichungen auftreten.

Präparat	Stich- proben- umfang	Soll- gehalt (mg)	$\bar{x}$ (mg)	s_{rel} (%)	Variations- breite (%)	Δ_{max} (%)
A	20	1,5	2,038	3,26	10,2	+44,3
B	10	2,0	2,038	1,40	4,1	+ 2,7
C	10	2,0	2,101	2,07	7,6	+ 8,4
D	10	1,0	1,121	2,21	8,0	+15,8
E	10	2,0	2,556	2,69	9,0	+33,1
F	20	1,5	1,549	6,45	20,0	+13,3
G	10	1,5	1,269	1,88	5,9	-18,1
H	10	1,5	1,722	2,38	9,7	+18,5
I	10	0,25	0,248	3,55	9,7	- 6,0

Tab. 13 Einzeldosierungsgenauigkeit an Ergotamintartrat in Suppositorien-Kombinationspräparaten

$\bar{x}$ gefundener mittlerer Gehalt
 Δ_{max} maximale Abweichung der Einzelgehalte vom
deklarierten Wert

Gleichförmigkeit des Gewichtes

Die Gleichförmigkeit des Gewichtes der untersuchten Präparate wurde gemäß der Ph. Eur. Bd. III bei jeweils 20 Suppositorien bzw. Rektalkapseln bestimmt. Das Durchschnittsgewicht der Suppositorien liegt zwischen 1,201 g und 2,683 g, bei den Rektalkapseln beträgt das durchschnittliche Gewicht des Kapselinhaltes 0,952 g. Die Streuungen der Einzelgewichte um den Mittelwert sind überwiegend kleiner als $\pm 2\%$ und liegen damit innerhalb der zulässigen Abweichung von $\pm 5\%$

(Abb. 41). Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, ist die Prüfung der Gleichförmigkeit des Gewichtes ein notwendiges, aber für die Qualitätsbeurteilung der Wirkstoffdosierung fast nutzloses Prüfkriterium.

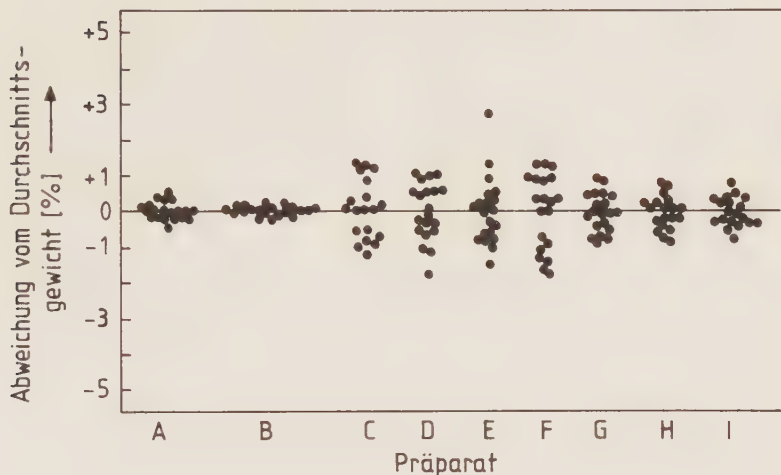


Abb. 41 Gleichförmigkeit des Gewichtes handelsüblicher, ergotamintartrathaltiger Suppositorien

Diskussion der Ergebnisse

Die fast ausschließlich auf Gießautomaten hergestellten Suppositorien, bei denen die beispielsweise aus Polyvinylchlorid- oder beschichteter Aluminiumfolie bestehende Form gleichzeitig das Primärpackmittel darstellt, weisen erwartungsgemäß nur geringe Streuungen bei der Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gewichtes auf. Größte Herstellungsmängel wie beispielsweise Lufteinschlüsse aufgrund zu hoher Viskosität der Schmelzen (124) oder eine unzureichende Genauigkeit der Dosiereinrichtungen, mit denen die Formen befüllt werden (118), sind deshalb auszuschließen.

Im Gegensatz zur Gleichförmigkeit des Gewichtes ist die Einzeldosierungsgenauigkeit des Wirkstoffes in den Zäpfchen auch heute noch problematisch. Selbst wenn man die Anforderungen der USP XXI (93) an die Einzeldosierungsgenauigkeit von Kapseln für Suppositorien als zu streng betrachtet, zeigt sich, daß auch die Anforderung der Pharm. Helv. VI, welche die Abweichung des Durchschnittsgehaltes von Suppositorien vom Sollwert auf $\pm 10\%$ begrenzt, von etwa der Hälfte der Präparate nicht erfüllt wird. Da Gehaltsabweichungen $\leq \pm 10\%$ vom Sollwert den technischen Möglichkeiten der Suppositorienproduktion auch bei Dosierungen < 100 mg entsprechen (118), erscheint in der nächsten Ausgabe des Deutschen Arzneibuches zumindest die Berücksichtigung des Durchschnittsgehaltes als notwendig.

Wegen der geringen chemischen Stabilität von Ergotamintartrat ist auch in Suppositorien mit Zersetzungen zu rechnen. Diese Herstellungsschwierigkeit kann jedoch mit Hilfe geeigneter Stabilisatoren weitgehend vermieden werden (108,119). Die qualitative Auswertung der HPTLC-Platten ergab bei den untersuchten Präparaten keinen Hinweis auf Instabilität.

Fünf Präparate waren mit offenen Verfalldaten versehen, die ihre Laufzeit auf 2 (Präparat A) bis maximal 4 Jahre (Präparat C) begrenzte. Abweichungen vom deklarierten Gehalt von durchschnittlich $+12,1$ bzw. $+14,7\%$ bei den Präparaten D und H können, falls nicht Gehaltsschwankungen innerhalb der Charge vorliegen, durch überhöhte Stabilitätszuschläge bedingt sein.

2. Untersuchung der Dosierungsgenauigkeit von Bisacodyl-Suppositorien

Neben Suppositorien, die sehr niedrig dosierte Arzneistoffe mit verhältnismäßig geringer therapeutischer Breite wie Corticoide, Atropin oder Mutterkornalkaloide enthalten, zählen Bisacodyl-Zäpfchen zu den niedrig dosierten Präparaten; ihr Arzneistoffgehalt beträgt in der Regel 10 mg.

Im Gegensatz zu Bisacodyl-Tabletten (120) liegen über die Dosierungsgenauigkeit von Suppositorienpräparaten nur wenige Angaben vor. Da bisacodylhaltige Zäpfchen auch im apothekenüblichen Maßstab, beispielsweise nach einer Vorschrift des Neuen Rezeptur-Formulariums (21) hergestellt werden, wurde die vorliegende Untersuchung mit dem Ziel durchgeführt, die Dosierungsgenauigkeit sowohl handelsüblicher als auch rezepturmäßig angefertigter Bisacodyl-Suppositorien zu überprüfen.

2.1 Untersuchung der Einzeldosierungsgenauigkeit handelsüblicher Bisacodyl-Suppositorienpräparate

Von den 6 untersuchten Bisacodyl-Zäpfchenpräparaten enthielten A, B und C keine weiteren Wirkstoffe. In den Präparaten D, E und F war außerdem Docusat-Na und in einem Präparat zusätzlich Natriumcitrat enthalten. Die Bisacodyl-Dosierung betrug bei 5 Präparaten 10 mg/Zäpfchen, bei einem Präparat 15 mg/Zäpfchen.

Von jedem Präparat wurden 10 bis 30 Suppositorien auf ihren Gehalt überprüft. Bei den Präparaten A und B wurden zusätzlich verschiedene Chargen untersucht.

Die Bestimmung von Bisacodyl erfolgte mittels einer für feste orale Zubereitungen beschriebenen spektraldensitometrischen Methode (120), die mit einer für corticoidhaltige Zäpfchen angewandten Direktauftragung und chromatographischen Abtrennung von Hartfett durch Vorentwicklung mit Chloroform (104) kombiniert wurde. Die gefundenen Einzelgehalte gehen aus den Abbildungen 42 und 43 hervor, wobei jeder Punkt der Abbildungen dem Bisacodylgehalt eines Suppositoriums entspricht.

Fehldosierungen, wie sie beispielsweise bei Ergotamintartrat-Zubereitungen auftraten, sind nicht festzustellen. Es bestehen jedoch deutliche Qualitätsunterschiede, welche die Einheitlichkeit der Arzneistoffverteilung und die Abweichung vom deklarierten Gehalt betreffen. Dies kann auch bei verschiedenen Chargen der gleichen Fertigarzneimittel beobachtet werden.

So sind die untersuchten Chargen des Präparates A in ihrer pharmazeutischen Qualität nicht gleichwertig. Während bei der Charge A₃ eine genaue Dosierung mit geringen Streuungen der Einzelwerte festzustellen ist, nimmt die Variationsbreite bei den Chargen A₂ und insbesondere bei der Charge A₁ zu. Die

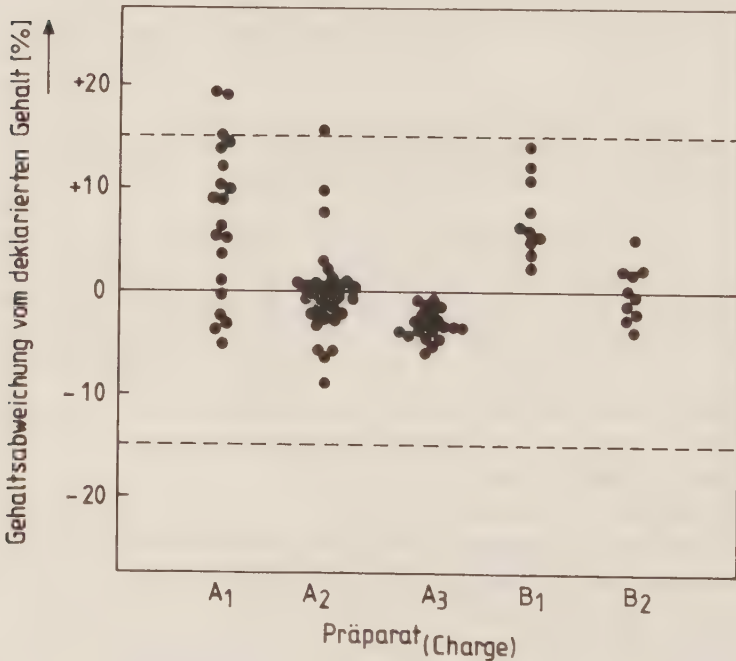


Abb. 42 Einzeldosierungsgenauigkeit von Bisacodyl in Suppositorienpräparaten

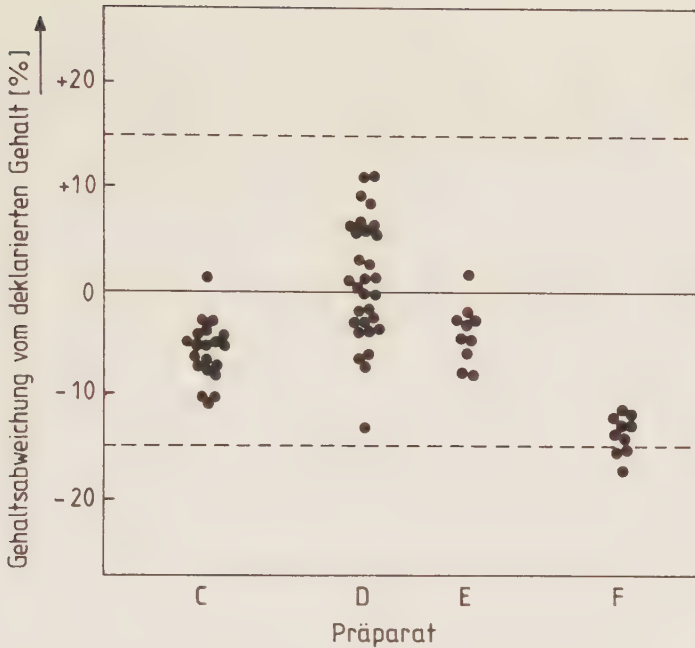


Abb. 43 Einzeldosierungsgenauigkeit von Bisacodyl in Suppositorienpräparaten

Chargen des Präparates B weisen unterschiedliche Abweichungen des mittleren Gehaltes vom deklarierten Wert auf. Wendet man die Grenzwerte der USP XXI für die Einzeldosierungsgenauigkeit von Kapseln auf die untersuchten Suppositorien an, entsprechen sie mit Ausnahme der Präparatecharge A₁ und des Präparates F, bei welchen 10 bzw. 20 weitere Einzelgehaltsbestimmungen vorgenommen werden müßten, diesen Anforderungen. Ihre Einzeldosierungsgenauigkeit ist als gut bis befriedigend zu bezeichnen.

Da bei Präparat F ein durchschnittlicher Mindergehalt von 13% vorliegt, erfüllt dieses Präparat nicht die Anforderungen der Ph. Helv. VI. Aus Tabelle 14 gehen die Durchschnittsgehalte und die Streuungen der Einzelwerte bei den untersuchten Präparaten hervor.

Präparat	Stich- proben- umfang	Soll- gehalt (mg)	$\bar{x}$ (mg)	s_{rel} (%)	Variations- breite (%)	Δ_{max} (%)
A ₁	20	10,0	10,69	7,10	23,1	+19,5
A ₂	30	10,0	10,00	4,72	18,9	+15,5
A ₃	20	10,0	9,67	1,44	5,2	- 5,8
B ₁	10	10,0	10,75	3,69	11,5	+14,5
B ₂	10	10,0	10,00	2,83	9,5	+ 5,1
C	20	10,0	9,42	3,01	12,3	-10,3
D	30	15,0	15,15	5,60	24,4	-13,4
E	10	10,0	9,60	2,98	10,0	- 7,9
F	10	10,0	8,63	2,21	6,8	-17,3

Tab. 14 Einzeldosierungsgenauigkeit bisacodylhaltiger
Suppositorienpräparate

$\bar{x}$ gefundener mittlerer Gehalt

Δ_{max} maximale Abweichung eines Einzelgehaltes
vom deklarierten Wert

Die Anforderungen der Ph. Eur. an die Gleichförmigkeit des Gewichtes von Suppositorien werden von allen Präparaten eingehalten. Gewichtsabweichungen von mehr als $\pm 2\%$ vom Durchschnittsgewicht stellen Ausnahmen dar. Stärkere Schwankungen, die den zulässigen Bereich von $\pm 5\%$ allerdings nicht überschreiten, sind nur bei Präparat D festzustellen.

2.2 Einfluß der Herstellungsbedingungen bei Rezepturen

Das Neue Rezeptur-Formularium (21) gibt eine Rezeptur für abführende Suppositorien an, die Bisacodyl in einer Dosierung von 10 mg enthalten. Zur Herstellung wird auf den DAC 1979, Anlage F (130) verwiesen, wo neben der Ansatzberechnung mit Hilfe von Verdrängungsfaktoren ein modifiziertes Verfahren nach Münzel zur volumenmäßigen Dosierung beschrieben wird.

An selbst hergestellten Suppositorien wurde geprüft, wie sich eine Herstellung ohne Berücksichtigung des Verdrängungsfaktors auf die Einzeldosierungsgenauigkeit auswirkt (Herstellung A) und ob sich das Gießbecher-Verfahren (122), welches bei wiederholter Anfertigung gleicher Stückzahlen erheblich schneller durchführbar ist, für die rezepturmäßige Anfertigung niedrig dosierter Suppositorien eignet. Da bei der Herstellung nach dem Gießbecher-Verfahren ein Zusammenhang zwischen den Dimensionen des Gießgefäßes und der erzielbaren Homogenität der Wirkstoffverteilung besteht (123), wurden 2 unterschiedliche Ansatzgefäße in die Untersuchung einbezogen. Es handelte sich um Gießbecher mit einem inneren Durchmesser von 40 mm (Herstellung B) bzw. 29 mm (Herstellung C).

Wie aus den Abbildungen 44-46 und Tabelle 15 hervorgeht, ist der Einfluß der unterschiedlichen Herstellungsmethoden auf

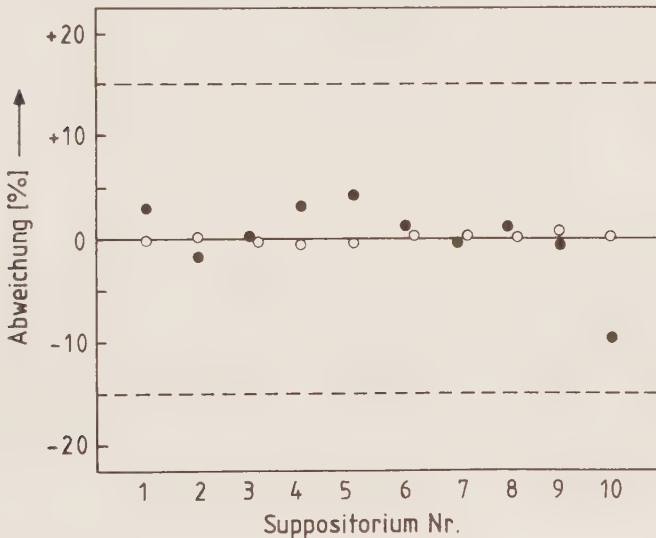


Abb. 44 Dosierungsgenauigkeit von Bisacodyl-Suppositorien (Herstellung A)

- Abweichung vom Sollgehalt (%)
- Abweichung vom Durchschnittsgewicht (%)

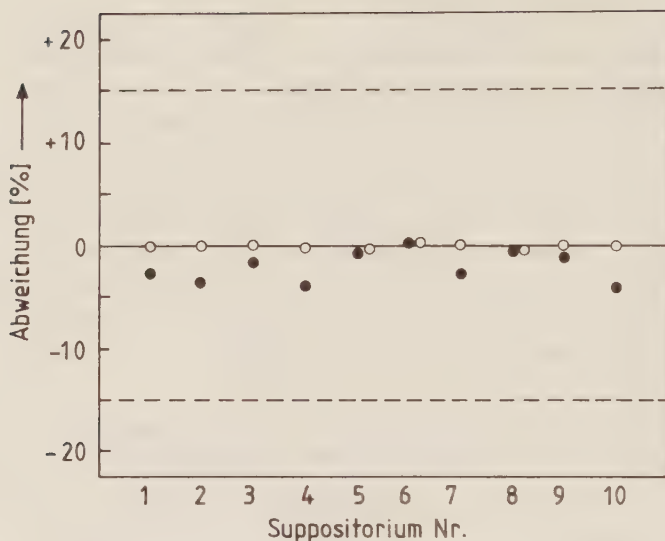


Abb. 45 Dosierungsgenauigkeit von Bisacodyl-Suppositorien (Herstellung B)

-●- Abweichung vom Sollgehalt (%)

-○- Abweichung vom Durchschnittsgewicht (%)

die Dosierungsgenauigkeit der Suppositorien geringfügig. Bei Kenntnis des Eichgewichtes der Zäpfchengießform ist eine rasche Herstellung der Suppositorien ohne weitere Berechnungen möglich, da der Dichteunterschied von Arzneistoff und Grundmasse aufgrund der niedrigen Dosierung praktisch keinen Einfluß auf das Ansatzvolumen besitzt (Herstellung A). Ein dabei auftretender Mindergehalt von etwa 10% beim letzten Zäpfchen ist auf eine Sedimentation des Wirkstoffes zurückzuführen.

Eine ordnungsgemäße Herstellung der Rezeptur ist auch nach dem Gießbecher-Verfahren durchzuführen (Herstellung B und C). Hierbei erwies sich das schmälere Gießgefäß (Herstellung C) als deutlich weniger geeignet, da eine niedrigere Stückzahl

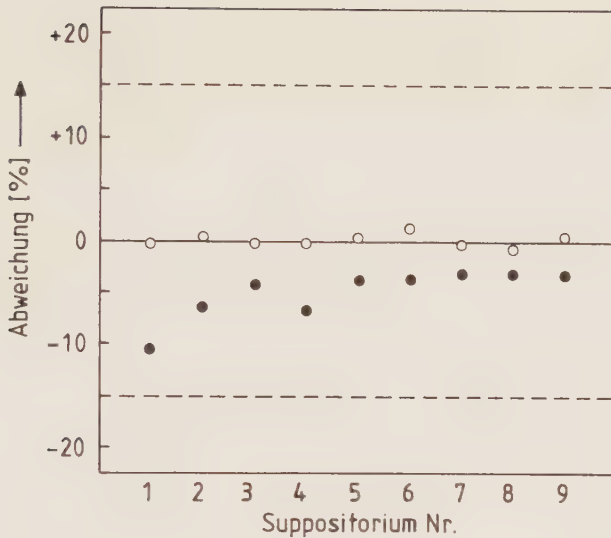


Abb. 46 Dosierungsgenauigkeit von Bisacodyl-Suppositorien (Herstellung C)

- Abweichung vom Sollgehalt (%)
- Abweichung vom Durchschnittsgewicht (%)

fertiger Suppositorien erhalten wurde, die außerdem einen durchschnittlichen Mindergehalt von 5% aufwiesen, was auf eine Sedimentation des Wirkstoffes im Gießgefäß hindeutet. Die im Vergleich zur Herstellung B größere Streuung der Einzelgehalte beruht auf einer ungenügenden Durchmischung vor dem Ausgießen der ersten Suppositorien.

Herstellung	n	theor. Sollgehalt (mg)	$\bar{x}$ (mg)	s_{rel} (%)	Var. (%)	Δ_{max} (%)
A	10	10,04	10,01	3,92	14,1	- 9,7
B	10	10,01	9,79	1,53	4,1	- 4,1
C	9	9,99	9,50	2,62	7,7	-10,4

Tab. 15 Ergebnisse der Einzelgehaltsbestimmung nach verschiedenen Methoden hergestellter Bisacodyl-Suppositorien

n Stückzahl fertiger Suppositorien
 $\bar{x}$ gefundener mittlerer Gehalt
 Var. Variationsbreite (% vom Mittelwert)
 Δ_{max} Maximale Abweichung eines Einzelgehaltes

Diskussion der Ergebnisse

Die Dosierungsgenauigkeit handelsüblicher, bisacodylhaltiger Suppositorien entspricht im allgemeinen den Anforderungen der Ph. Helv. VI an die Abweichung des durchschnittlichen Wirkstoffgehaltes vom deklarierten Wert von bis zu $\pm 10\%$. Abweichungen des Durchschnittsgehaltes von mehr als 15%, wie sie bei einigen der wesentlich niedriger dosierten ergotamintartrathaltigen Suppositorienpräparaten beobachtet wurden, sind nicht festzustellen. Auch die Einzeldosierungsgenauigkeit entspricht in der Regel den von der USP XXI vorgegebenen Qualitätskriterien.

Grobe Herstellungsfehler beim Gießen der Suppositorien, die zu unangemessenen Gewichtsschwankungen führen würden, treten nicht auf. Allerdings ist die mittlere relative Standardabweichung der Einzelgehalte und -gewichte der Bisacodyl-Präparate mit 3,73% bzw. 1,00% größer als bei Ergotamintartrat-Suppositorien mit 2,88% bzw. 0,59%.

Ein Zusammenhang mit den unterschiedlichen Herstellungsverfahren ist wahrscheinlich, da erstere zumeist halbautomatisch mit Hilfe von Gießformen, letztere vollautomatisch unter Verwendung von Gießfolien produziert werden, wobei die relative Standardabweichung des Gewichtes in der Regel unter 1% liegt (127).

Die Anforderungen an die Gleichförmigkeit des Gewichtes werden von den geprüften Suppositorien besser eingehalten als bei früheren Untersuchungen (124-126), die an bis zu 130 verschiedenen Präparaten durchgeführt wurden (124).

Wie die Untersuchung selbst hergestellter Suppositorien ergab, üben unterschiedliche Verfahren und Gießeinrichtungen nur einen geringen Einfluß auf die Dosierungsgenauigkeit aus, sofern geeignete Herstellungsbedingungen eingehalten werden. Hierzu gehört die Gewährleistung eines homogenen Gießansatzes (123), welcher durch sachgerechte Mischung von Arzneistoff und Grundmasse und Ausgießen der Zäpfchen im Cremeschmelzverfahren zu erreichen ist.

C. Experimenteller Teil

I. Untersuchung von Schmelzzeitverlängerungen

1. Geräte und Materialien

Suppositorien-Penetrationsmesser Typ PM 3, Firma ERWEKA, Heusenstamm
amtlich geeichtes Flüssigkeits-Glasthermometer 0 - 50°C, 1/10 Grad-Einteilung, Eichschein Nr. 39947 des Eichamtes Wertheim, Firma Brand, Wertheim
Brut- und Kühlschrank Nr. 2771, Firma Köttermann, Hänigsen

Folgende Hartfettmassen wurden in die Untersuchung einbezogen:

Witepsol®-Hartfettmassen, Massa Estarinum E, Firma Dynamit Nobel, Troisdorf-Oberlar
Novata®-Hartfettmassen, Firma Henkel, Düsseldorf
Suppocire®-Hartfettmassen, Firma Gattefossé Ets., Saint Priest, Frankreich
Stadimol®, Firma Stada-Chemie, Bad Vilbel
Massupol®, Firma Crooklaan, Wormerveer, Niederlande
Subanal® IM 15, Firma Dott. Bonapace, Mailand, Italien

Folgende Arzneistoffe wurden in die Untersuchung einbezogen:

Acetylsalicylsäure Ph. Eur. Bd. I

Phenytoin DAB 8

Ethenzamid DAC 79

Indometacin B.P. 1973

Metamizol-Natrium DAB 8

Mofebutazon

Paracetamol Ph. Eur. Bd. III

Phenylbutazon Ph. Eur. Bd. II

Propyphenazon DAC 79

Salicylamid DAC 79

der Firma Synochem, Brunsbüttel

Campher DAB 8 Z.-L. Nr. 038-0575-82, Firma Hoechst, Frankfurt a.M.

Folgende Lecithin-Präparate⁺⁾ wurden in die Untersuchungen einbezogen:

Epikuron 100P

Epikuron 125

Eilecithin DAB 7

der Firma L. Meyer, Hamburg

Centrox R

Centroxil K

der Firma Central Soya, Fort Wayne, USA

Alcolec 4135 der Firma American Lecithin Company, Woodside, USA

Folgende weitere Hilfsstoffe⁺⁾ wurden untersucht:

Paraffinum perliquidum DAB 8, Firma Merck, Darmstadt

Tween® 20 (Polysorbat 20)

Span® 20 (Sorbitanmonolaurat)

der Firma Atlas Chemie, Essen

Miglyol 812 (Mittelkettige Triglyceride), Firma Dynamit Nobel, Witten/Ruhr

Cremophor EL (Glycerin-polyoxyethylen-monorizinoat),
Firma BASF, Ludwigshafen

Cetiol® (Ölsäureoleylester), Firma Henkel, Düsseldorf

Laurinsäure techn. rein, Firma Chemische Werke Otto Bärlocher, München

Eine bestehende Einlagerung von Fertigarzneimitteln und Grundmassen, über deren Ergebnisse bereits berichtet wurde (5,6), wurde bei 93 Präparaten und 25 reinen Hartfettmassen, deren Aufbewahrung bei unterschiedlichen Temperaturen erfolgte, weitergeführt. Da eine Benennung der Fertigarzneimittel in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht beabsichtigt war, wurden die Nummernbezeichnungen der vorhergehenden Untersuchung (5) beibehalten. Den Herstellern dieser Präparate und der Hartfettmassen danke ich für die freundliche Überlassung der Untersuchungsmuster.

⁺⁾ Den Herstellern der Hilfsstoffe danke ich für die Überlassung von Gebrauchsmustern.

Grundmasse/ Typ	Steigschmelzpunkt (°C)	Hydroxylzahl
Witepsol/		
H 15	33,5 - 35,5	max. 15
H 32	31,0 - 33,0	max. 3
H 37	36,0 - 38,0	max. 3
W 31	35,0 - 37,0	25 - 35
W 35	33,5 - 35,5	40 - 50
Novata/		
A	33,5 - 35,5	35 - 45
AB	29 - 31	25 - 40
B	33,5 - 35,5	20 - 30
BC	33,5 - 35,5	30 - 40
BD	33,5 - 35,5	max. 15
BBC	34 - 36	20 - 30
BCF	35 - 37	20 - 30
299	33,5 - 35,5	max. 5
C	36 - 38	20 - 30
Suppocire/		
A	35 - 36,5	20 - 30
AM	35 - 36,5	max. 6
AS2	35 - 36,5	15 - 25
AT	35 - 36,5	25 - 35
B	36 - 37,5	20 - 30
BM	36 - 37,5	max. 6
NA	36 - 37,5	max. 40
OSI	33 - 35	20 - 30

Tab. 16 Steigschmelzpunkte und Hydroxylzahlen der untersuchten Hartfettmassen nach Herstellerangaben (34,35,128)

Grundmasse/ Typ	Steigschmelz- punkt (°C)	Hydroxylzahl	Hilfsstoff
Massa Estarinum/ E	34 - 36	45 - 60	Nichtionogenes Tensid
Witepsol/ H 19 S 55 S 58	33,5 - 35,5 33,5 - 35,5 32,0 - 33,5	20 - 30 50 - 65 60 - 70	Hautschutzstoff oberflächenaktive Substanz oberflächenaktive Substanz Hautschutzstoff
Suppocire/ AML BML AS 2X BS 2X AP BP	35 - 36,5 36 - 37,5 35 - 36,5 36 - 37,5 34 - 37 35 - 37,5	max. 6 max. 6 15 - 25 15 - 25 30 - 50 30 - 50	pflanzliches Additiv pflanzliches Additiv Zusatz polyethoxylier- ter Fettsäureester Zusatz polyethoxylier- ter Fettsäureester Umsetzung von Hart- fett mit hydrophilen Radikalen Umsetzung von Hart- fett mit hydrophilen Radikalen

Tab. 17 Angaben der Hersteller zu Steigschmelzpunkt, Hydroxylzahl und Art des Hilfsstoffes bei untersuchten hilfsstoffhaltigen Hartfettmassen (34,35)

Grundmasse	Charge A	Charge B	Charge C
Suppocire			
A	2220	--	1109
AS 2	2221	4118	0351
B	1187	3278	1266
AM	3178	4167	0364
NA	3129	4212	1169
Novata			
299	152320	153264	31082
BCF	52175	13066	60259
BC	23042	93279	61117
B	123140	34039	141163
A	122271	183285	51063
Witepsol			
H 15	H15 750/751	H15 827	-
H 37	H37 015	H37 018	-
W 31	W31 159	W31 174	-
W 35	W35 204	W35 227	-

Tab. 18 In die Untersuchung einbezogene Hartfettchargen

Zur verschlüsselten Bezeichnung interner Produktionsdaten wird von den Herstellern häufig eine Lot-Nummer angegeben, die in ihrer Bedeutung einer Chargen-Nummer entspricht (17).

2. Durchführung der Schmelzzeitbestimmungen

Suppositorien aus reinen Grundmassen sowie mit Zusätzen von Arznei- und Hilfsstoffen wurden jeweils nach dem Cremeschmelzverfahren hergestellt. Hierzu wurde die entsprechende Hartfettmasse zunächst bei 40°C auf dem Wasserbad klar aufgeschmolzen, gegebenenfalls Zusätze homogen verteilt und bis zur cremigen Konsistenz gerührt. Bei Verarbeitung von Arzneistoffen wurde zur Gewährleistung der Dosierungsgenauigkeit die benötigte Hartfettmenge mit Hilfe des Verdrängungsfaktors berechnet⁺⁾ . Hilfsstoffhaltige Ansätze wurden durch Zufügung entsprechender prozentualer Gewichtsanteile hergestellt.

Folgende Lagerbedingungen wurden eingehalten:

Die Lagerung bei 4°C wurde in einem Kühlschrank bei $4 \pm 2^\circ\text{C}$ durchgeführt.

Die Lagerung bei 20°C erfolgte in einem Klimaraum bei $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Die Lagerung von Fertigarzneimitteln bei Raumtemperatur wurde in einem nicht klimatisierten Raum vorgenommen. Die Temperaturen lagen dabei im Mittel bei 22 - 23°C, kurzzeitig auftretende Extremwerte betrugen 18°C bzw. 27°C.

Lagerungen bei erhöhten Temperaturen wurden in Kühl-Brut-Schränken bei $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $27,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ und $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ vorgenommen.

Zum Aufschmelzen nachgehärteter Präparate wurden diese 60 Minuten bei $45 \pm 1^\circ\text{C}$ gelagert.

Die Schmelzzeitbestimmungen wurden mit dem Penetrationsmesser ERWEKA PM3 an jeweils 6 Suppositorien durchgeführt. Die Prüftemperatur betrug in der Regel $37,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Eine genaue Beschreibung der Methode wird bei (12) angegeben.

Suppositorien, die nicht bei Raumtemperatur gelagert wurden, wurden vor der Bestimmung 12 Stunden bei 20,0°C aufbewahrt.

⁺⁾ Bei der Verarbeitung von Mofebutazon wurde ein Wert von 0,7 zugrunde gelegt.

Schmelzzeitunterschiede über 15% sind bei einer Bestimmung an jeweils 6 Suppositorien als signifikant anzusehen (36), sofern man für das Bestimmungsverfahren eine ungünstige relative Standardabweichung von 10% zugrunde legt (10,12,20).

Die Lagerbedingungen, die Zugehörigkeit der untersuchten Hartfettmassen zu den Produktreihen sowie die Prüfzeitpunkte aus früheren Untersuchungen weitergeführter Grundmassen-Einlagerungen gehen aus Tabelle 19 hervor.

Lager- temp.	Anzahl Massen	Produktreihe				Prüfzeitpunkt			
		Nov.	Wit.	Supp.	Sonst.	12Mon/ Anzahl Massen	24Mon/ Anzahl Massen	36Mon/ Anzahl Massen	xMon/ Anzahl Massen
4°C	25	9	5	9	Mas. Sub.	17	17	25	42/5
20°C	9	1	5	1	Mas. Sub.	-	-	9	54/9
25°C	22	9	3	8	Mas. Sub.	16	22	22	42/5
27,5°C	16	9	-	7	-	16	-	-	-
30°C	17	9	-	8	-	17	17	17	42/5
Nov.	Novata				Mas.	Massupol			
Wit.	Witepsol				Sub.	Subanal			
Supp.	Suppocire								

Tab. 19 Angaben zu Grundmassen-Einlagerungen, die aus früheren Untersuchungen weitergeführt wurden

Zusätzlich wurden bei 27,5°C weitere Hartfettchargen neu eingelagert (Tab. 20).

Anzahl Massen	Produktreihe				Prüfzeitpunkte				
	Nov.	Wit.	Supp.	Sonst.	Beginn	3Mon	6Mon	12Mon	24Mon
15	5	5	5	-	+	+	+	+	+
14	5	4	4	Stad.	+	+	+	+	-

Nov. Novata Supp. Suppocire

Wit. Witepsol Stad. Stadimol

Tab. 20 Angaben zu neu eingelagerten Grundmassen-Chargen
(Lagertemperatur 27,5°C)

Zur Prüfung der Abhängigkeit lagerungsbedingter Schmelzzunahmen von der Prüftemperatur wurden Suppositorien der Grundmasse Novata A bei 27,5°C gelagert und Schmelzzeitbestimmungen einen Tag nach der Herstellung sowie nach 3, 6 und 12 Monaten bei jeweils 36,0°C, 36,3°C, 36,6°C, 37,0°C, 37,5°C, 38°C, 39,0°C 40,0°C und 42,0°C vorgenommen. Suppositorien der Grundmasse Novata BC wurden ebenfalls einen Tag nach der Herstellung und nach zweijähriger Lagerung bei 27,5°C bei den gleichen Prüftemperaturen untersucht.

Die Lagerung selbst hergestellter Suppositorien mit Lecithin- und anderen Hilfsstoffzusätzen sowie von arzneistoffhaltigen Rezepturen erfolgte bei 25°C, die Schmelzzeiten wurden in der Regel einen Tag nach der Herstellung und nach 3, 6, 12 und 24 Monaten bestimmt.

Die jeweiligen Untersuchungsergebnisse sind in den Abbildungen der Kapitel I bis III dargestellt. Auf die gesonderte Wiedergabe umfangreicher Tabellen kann deshalb verzichtet werden.

Eine Übersicht der Schmelzzeiten, die bei Weiterführung bestehender Einlagerungen von Suppositorienpräparaten bei unterschiedlichen Lagertemperaturen ermittelt wurden, gibt Tabelle 21. Dabei wurden die Ausgangswerte sowie die Schmelzzeiten

nach zweijähriger Lagerung bei 20°C und nach einjähriger Lagerung bei 25°C aus den vorhergehenden Untersuchungen (5,6) übernommen.

Präp. Nr.	Aus- gangs- wert	Schmelzzeiten							
		Lagertemperatur/Lagerzeit							
		4°C/ 36 Mon	20°C/ 24 Mon 36 Mon 60 Mon				RT/ 36 Mon	25°C/ 12 Mon 24 Mon 36 Mon	
1	9'49"		12'03"	13'14"					
2	9'53"		13'03"	13'39"					
3	15'24"		20'10"	32'55"					
4	9'09"		10'28"	10'19"					
5	3'58"		6'58"	7'41"					
8	7'45"		10'25"	10'28"					
9	8'51"		9'37"	9'41"					
10	9'23"		11'16"	10'27"					
11	8'33"		11'22"	10'06"	11'16"				
13	A		A	A					
14	10'50"		12'43"	12'28"					
15	9'29"		11'34"	12'44"					
16	7'29"		10'26"	10'37"					
19	9'15"		14'03"	13'38"	14'05"				
20	16'12"		38'21"	30'56"					
21	7'46"		9'08"	8'46"					
22	6'23"		8'12"	9'05"					
23	6'12"		8'40"	9'48"					
25	8'35"		12'24"	12'33"	18'02"				
26	7'07"		8'58"	8'51"					
27	20'12"		25'15"	24'00"					
29	24'06"		25'44"	25'13"					
30	8'40"		9'59"	10'09"					
31	10'12"		12'29"	14'53"					
32	9'37"		11'45"	11'09"					

Tab. 21 Schmelzzeiten handelsüblicher Suppositorienpräparate nach Langzeitlagerung bei verschiedenen Temperaturen (T = ein Teil der untersuchten Suppositorien, A = alle untersuchten Suppositorien schmelzen innerhalb einer Stunde nicht)

Präp. Nr.	Aus- gangs- wert	4°C/	20°C/				RT/	25°C		
		36 Mon	24 Mon	36 Mon	60 Mon	36 Mon	12 Mon	24 Mon	36 Mon	
33	9'46"		10'22"	10'08"						
35	5'37"		5'38"	5'49"						
37	10'32"		11'50"	11'24"						
38	19'00"		20'50"	19'48"						
39	5'34"		7'47"	8'30"						
41	6'28"		11'40"	11'49"						
42	7'36"		9'25"	8'24"						
44	13'45"		17'50"	17'55"						
45	10'26"		10'36"	10'44"						
52	10'53"		-	11'24"						
55	17'29"		-	17'12"						
56	11'50"		-	27'33"						
57	10'53"		-	10'52"						
58	21'03"		25'14"	26'32"						
60	25'50"		A	A	A					
61	6'53"		7'13"	11'05"	11'53"					
62	11'12"		11'53"	15'47"	14'47"					
63	12'41"		13'52"	14'12"	15'34"					
64	8'32"		8'19"	7'19"	7'44"					
65	18'19"		20'08"	18'37"	18'36"					
66	17'32"		26'13"	24'40"	24'12"					
67	9'15"		22'08"	19'36"	19'29"					
68	8'50"		11'00"	13'13"	20'36"					
69	8'20"		8'30"	7'25"	6'35"					
70	14'01"		17'37"	19'22"	21'53"					
71	24'73"		A	A						
72	34'50"		-	T						
73	12'25"	13'00"	-	12'54"			12'08"		11'44"	
74	19'07"			18'56"			18'17"		15'34"	
75	7'55"	7'38"	8'42"	8'22"			8'59"		9'14"	
76	17'32"	18'30"		19'41"						
78	8'48"	8'55"								
79	16'54"						33'03"		33'31"	

Fortsetzung Tabelle 21

Präp. Nr.	Aus- gangs- wert	4°C/ 36 Mon		20°C/ 36 Mon 60 Mon		RT/ 36 Mon	25°C/ 12 Mon 24 Mon 36 Mon		
		36 Mon	24 Mon	36 Mon	60 Mon	36 Mon	12 Mon	24 Mon	36 Mon
80	11'09"	11'14"		16'50"			16'07"		16'16"
81	9'12"			15'03"			15'33"		16'31"
82	14'10"	18'13"	33'47"	32'54"			32'24"		29'58"
83	14'21"						23'55"		23'38"
89	8'59"		10'27"	11'00"	T				
90	10'49"		16'34"	16'13"					
91	6'13"		A	A	A				
94	8'34"		9'17"	9'11"	9'57"				
96	T		T	A					
98	13'03"		14'31"	15'13"	-				
99	7'45"		9'42"	9'39"	11'30"				
102	6'38"		9'31"	9'02"					
103	9'07"		27'13"	30'17"					
104	12'47"			15'02"			25'18"		26'11"
125	10'48"	11'49"		12'10"		11'06"			9'22"
126	12'47"	12'17"		12'46"		11'28"			11'32"
128	10'11"			11'09"		10'10"			10'29"
129	14'05"			15'17"					14'01"
130	7'06"	7'32"		7'51"		9'25"			9'39"
131	47'33"	50'40"		T		T			49'32"
132	25'05"	25'20"		31'47"					33'24"
133	24'43"	25'06"		27'44"		25'56"			26'18"
135	11'02"	11'31"		12'11"		12'01"			11'40"
136	A						A	A	A
137	8'55"								18'52"
138	T							T	T
139	9'43"						10'22"	9'26"	10'05"
140	11'28"						17'24"		14'50"
141	12'10"						19'30"		19'40"
142	9'19"						22'30"		25'15"
143	11'49"						16'58"		15'18"
144	12'02"						23'02"	21'08"	22'10"
145	9'42"						21'22"		23'31"
146	7'43"						9'20"		8'53"
147	12'01"						17'45"		17'20"

Fortsetzung Tabelle 21

II. Untersuchung der rheologischen Eigenschaften von Hartfettschmelzen

1. Geräte und Materialien

Rotationsviskosimeter RV 2

Programmgeber PG 142

Doppelmeßkopf 50/500

Meßeinrichtung SV Spezial

der Firma Haake, Karlsruhe

Thermostat Typ K 2, Wasserbad C 20 mit Thermostat Typ S 1,

Firma Lauda Dr. R. Wobser, Lauda

XY-Schreiber Omnigraphic, Firma Houston Instruments, Houston, USA

amtlich geeichtes Flüssigkeits-Glasthermometer 0 - 50°C,

1/10 Grad-Einteilung, Eichschein des Eichamtes Wertheim,

Firma Brand, Wertheim

Eichflüssigkeit 200, $\eta_{20,00^{\circ}\text{C}} = 118,1 \text{ mPas}$

der Firma Haake, Karlsruhe

Geprüfte Materialien siehe C.I.1.

2. Durchführung der Messungen

Ein Suppositorium wurde in den auf $37,0 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ temperierten Meßbecher eingelegt und mit dem ebenfalls vortemperierten Drehkörper belastet. Nach 60 Minuten weiterer Temperierzeit wurde die Meßeinrichtung im Temperiermantel des Rotationsviskosimeters befestigt, der ebenfalls eine Temperatur von $37,0 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ aufwies. Nach einer Ausgleichszeit von 5 Minuten wurde kontinuierlich eine Auf- und Abwärtskurve aufgenommen. Die Zunahme der Drehfrequenz betrug dabei in der Regel 128 U/min. Jede Bestimmung wurde mit 2 weiteren Zäpfchen unter den gleichen Bedingungen wiederholt.

3. Auswertung der Fließkurven

Die Berechnung der Schubspannung, des Schergefälles und der Viskositätswerte wurde nach folgenden Gleichungen vorgenommen:

$$\text{Schubspannung} \quad \tau = A \cdot S \text{ (Pa)}$$

$$\text{Schergefälle} \quad D = M \cdot n \text{ (s}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Viskosität} \quad \eta = \frac{S \cdot A}{n \cdot M} \cdot 10^3 \text{ (mPas)}$$

S: Skalenteile RV 2

n: Umdrehungszahl/min RV 2

A: Gerätefaktor, Wert nach Herstellerangaben 1,15 (MK 50);
11,5 (MK 500)

M: Gerätefaktor, durch Eichung zu ermitteln

Zur experimentellen Bestimmung des Gerätefaktors M wurde ein idealviskoses Eichöl bekannter Viskosität nach sorgfältiger Temperierung auf $20,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ bei vorgegebenem Schergefälle geprüft und die entsprechenden Skalenteile festgestellt. Nach Umformung der zur Viskositätsberechnung verwendeten Formel wurde M zu 4,175 errechnet.

Hystereseflächen wurden gravimetrisch ermittelt.

Fehlerbreite der Methode:

Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der rheologischen Messungen wurde die Viskosität von 10 Suppositorien (Grundmasse Novata A ohne Zusätze) aus den Aufwärtskurven bei einem Schergefälle von $D = 534,4 \text{ s}^{-1}$ ermittelt (Drehkörperbeschleunigung 128 U/min^2). Der Mittelwert betrug 73,75 mPas, die relative Standardabweichung der Methode $s_{\text{rel}} = 1,67\%$.

III. Untersuchung des Schmelzverhaltens von Hartfett

1. Bestimmung des Schmelzbereiches mit dem Fus-o-mat

Geräte und Materialien

Thermoanalysator Fus-o-mat , Firma W.C. Heraeus, Hanau
Potentiometerschreiber Servogor R 543, Firma Metrawatt,
Nürnberg

Geprüfte Materialien siehe C.I.1.

Durchführung der Untersuchungen

Es wurden etwa 6 mg der Ansätze in ein Glaskapillarröhrchen eingewogen. Der Thermofühler des Gerätes wurde in die Kapillare eingeschoben und diese in den Ofen des Thermoanalysators eingebracht. Der Ofen stand auf Trockeneis und wurde zur Bestimmung der Schmelzkurve mit 10 K/min linear aufgeheizt. Es wurde eine Schreiberverstärkung von 2 mV verwendet. Das beginnende Schmelzen der Rezepturen führte zu einem Abweichen der Temperaturerhöhung in der Probe vom linearen Verlauf und war an einem Knick im Temperatur-Zeit-Diagramm zu erkennen. Das Schmelzende war durch die Rückkehr zum linearen Verlauf gekennzeichnet.

Zur Auswertung wurden graphisch Tangentenschnittpunkte ermittelt. Die Umrechnung der diesen Schnittpunkten entsprechenden Skalenteilen in °C erfolgte mit einer Eichgeradengleichung, die durch Messung bekannter Temperaturen mit der Meßeinrichtung aufgestellt wurde.

Weitere Angaben zu dieser Untersuchungsmethode finden sich in der Literatur (22,46).

2. Differentialthermoanalyse

Geräte und Materialien⁺⁾

Thermoanalysesystem TA 2000:

Leistungsteil TA 31

Programmsteuereinheit TA 30

Temperaturregler TA 32

DTA-Meßverstärker TA 20

DTA-Meßzelle TA 10

der Firma Mettler, Gießen

Die DTA-Meßzelle wurde in einem Tiefkühlschrank (-18°C) betrieben.

Schreiber BD 40, Firma Kipp & Zonen, Delft, Niederlande

Probentiegel aus Aluminium mit 40 µl Volumen

Elektronische Mikrowaage ME 30, Firma Mettler, Gießen

Geprüfte Materialien siehe C.I.1.

Durchführung der Untersuchungen

5 - 7 mg jeder Probe wurden in einen Aluminiumtiegel eingebracht und dieser mit einem Deckel verschlossen, der anschließend perforiert wurde.

Die Messung erfolgte gegen einen Leertiegel gleicher Beschaffenheit.

Geräteeinstellungen:

Meßbereich 50 µV

Heizgeschwindigkeit 1 K/min

Schreiberverstärkung 100 mV

Papiervorschub 5 mm/min

Die Messungen wurden bei einer Temperatur von 20°C begonnen und bis 42°C weitergeführt.

⁺⁾ Für die Möglichkeit zur Benutzung des Differentialthermoanalysen-Gerätes danke ich der Firma Klinge Pharma, München.

Bestimmung der Probentemperatur

Zur Ableitung der Probentemperatur aus den DTA-Kurven wurde folgende vom Hersteller angegebene Korrekturformel verwendet:

$$T_s = T_p - \tau_{\text{lag}} \frac{dT_p}{dt} + \frac{U(\text{sign})}{S}$$

T_s Probentemperatur

T_p Meßzellentemperatur

τ_{lag} Zeitkonstante für das Nachhinken der Referenztemperatur hinter der Meßzellentemperatur

$U(\text{sign})$ Meßsignalspannung (μV)

S Empfindlichkeit des DTA-Meßfühlers

T_p wird durch Interpolation zwischen benachbarten Temperaturmarken des Thermogramms bestimmt.

Für die Empfindlichkeit S wird vom Hersteller ein Wert von $100 \mu\text{V/K}$, für τ_{lag} ein Wert von 0,5 Minuten angegeben.

Bestimmung von Enthalpieänderungen

Die Enthalpieänderung H wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$\Delta H \text{ (mJ)} = \frac{A (\mu\text{V} \cdot \text{s})}{E_k (\mu\text{V} \cdot \text{mW}^{-1})}$$

ΔH Enthalpieänderung

A Fläche unter der DTA-Kurve

E_k Empfindlichkeit

Die Bestimmung der Fläche A erfolgte gravimetrisch.

Die Empfindlichkeit E_k entspricht dem Produkt der bei $156,6^\circ\text{C}$ bestimmten Empfindlichkeit E (Indium) von $13,46 \mu\text{V} \cdot \text{mW}^{-1}$ und dem Korrekturfaktor E_{rel} zur Korrektur der kalorischen Empfindlichkeit, welcher bei 40°C einen Wert von 0,954 annimmt.

IV. Bestimmung der Dosierungsgenauigkeit von Suppositorien

1. Geräte und Materialien

Analysenwaage Typ 2442, Firma Sartorius, Göttingen

Feinwaage Mettler Typ M 5, Firma Mettler, Zürich

Doppeltrogkammer für 20 x 10 cm HPTLC-Platten mit Glasdeckel,
Firma CAMAG, Muttenez, Schweiz

Auskleidung der DC-Kammer zur Vorkonditionierung mit Whatman-
Papier No. 1

Selecta Faltenfilter Nr. 595 1/2, Firma Schleicher & Schüll

Microcaps-Auftragkapillaren 2 µl, Firma Drummonds, USA

HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, Firma Merck, Darmstadt
DC/HPDC-Scanner, Firma CAMAG, Muttenez, Schweiz

Rechnerintegrator SP 4100, Firma Spectra Physics, Darmstadt

UV-Lampe Deluxe 254/366 nm, Firma CAMAG, Muttenez, Schweiz

Laborzentrifuge MJ 1, Firma Christ, Osterode

Ultraschallbad Sonorex Rk 510, Firma Bandelin, Berlin

Hartfett Witepsol H 15, Firma Dynamit Nobel, Troisdorf-Oberlar

Chloroform f. d. Chromatographie LiChrosolv, Chloroform p.a.,

Dichlormethan p.a., Cyclohexan p.a., Ethylmethylketon p.a.,

Essigsäure p.a., Aceton p.a., Ammoniak 25% p.a., Benzol p.a.,

Ethanol 96%, Firma Merck, Darmstadt

Bisacodyl DAC Ch. 390708, mikronisiert

Ergotamintartrat Ph. Eur. Bd. I

der Firma Synochem, Barsbüttel

Den Herstellern der untersuchten Suppositorien- und Rektal-
kapselpräparaten danke ich für die freundliche Überlassung
der Muster.

2. Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gewichtes

Die Gleichförmigkeit des Gewichtes wurde bei Fertigarzneimitteln an jeweils mindestens 20 Proben überprüft. Aus den Tabellen 22 und 23 gehen das Durchschnittsgewicht sowie die Streuung der Einzelwerte ergotamintartrat- bzw. bisacodylhaltiger Präparate hervor.

Präparat	Probenanzahl	Durchschnittsgewicht (g)	s_{rel} (%)	max. Abweichung vom Mittelwert +/- (%)
A	30	2,104	0,26	0,5/0,6
B/Ch.1	30	1,786	0,20	0,2/0,3
B/Ch.2	30	1,805	0,30	0,7/0,4
C	20	1,975	0,93	1,5/1,4
D	20	0,952	0,85	1,1/2,1
E	20	2,253	0,92	1,3/1,3
F	20	2,047	1,05	1,4/1,7
G	20	2,682	0,56	1,0/0,9
H	20	2,416	0,45	0,8/0,2
I	20	1,201	0,40	0,5/0,8

Tab. 22 Gleichförmigkeit des Gewichtes ergotamintartrathaltiger Präparate zur rektalen Anwendung

Präparat	Proben- anzahl	Durchschnitts- gewicht	s _{rel} (%)	max. Abweichung vom Mittelwert +/- (%)
A ₁	20	1,665	0,73	1,2/1,0
A ₂	40	1,688	0,75	2,3/1,6
A ₃	20	1,664	0,82	1,7/1,6
B ₁	20	2,135	0,92	1,6/1,7
B ₂	20	2,071	0,40	0,7/0,7
C	30	2,037	1,31	2,2/4,0
D	40	1,880	2,86	4,9/5,0
E	30	1,666	0,70	1,3/1,3
F	20	2,044	0,53	0,5/1,4

Tab. 23 Gleichförmigkeit des Gewichtes bisacodylhaltiger
Suppositorienpräparate

3. Dünnschichtchromatographische Bestimmung von Ergotamin-tartrat

Angaben zu den untersuchten Präparaten

Das Alter der Präparate zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie ihre Haltbarkeitsdauer wurden anhand der Chargennummern mit Hilfe eines Chargenschlüssels ermittelt (65). Die Unterscheidung zwischen voll- und halbautomatischer Herstellung konnte dadurch erfolgen, daß vollautomatisch hergestellte Zäpfchen beispielsweise einen Gießtrichter aufweisen, da bei diesem Verfahren ein Abschwarten der Form entfällt (Tab. 24).

Präparat	Herstellungsart	offenes Verfalldatum	Alter bei Prüfung	Haltbarkeit
A	vollaut.	+	5 Monate	25 Monate
B	vollaut.	-	-	-
C	vollaut.	+	6-12 Monate	4 Jahre
D	Weichgelatine-kapsel	+	35 Monate	3 Jahre
E	halbaut.	-	12 Monate	-
F	vollaut.	-	3 Monate	-
G	vollaut.	-	7 Monate	-
H	vollaut.	+	8 Monate	2,5 Jahre
I	vollaut.	+	8 Monate	2,5 Jahre

Tab. 24 Angaben zur Herstellungsart, zum Alter und zur Haltbarkeit der untersuchten ergotamintartrathaltigen Präparate zur rektalen Anwendung

Probenvorbereitung

Die Suppositorien wurden einzeln im jeweiligen, in Vorversuchen bestimmten Lösungsmittelgemisch zu 5 bis 50 ml gelöst, so daß die Ergotamintartrat-Konzentration der Proben zwischen 40 und 60 µg/ml lag. Sie wurden nach Auflösung des Hartfettes 5 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Unlösliche Bestand-

teile, die eine Verstopfung der Auftragekapillaren verursachen konnten, wurden abzentrifugiert. Zur Erstellung von Eichgeraden wurden aus 6 unabhängigen Einwaagen Eichlösungen von Ergotamintartrat hergestellt, so daß die Auftragemengen einen Bereich entsprechend dem 0,5 bis 1,5-fachen der erwarteten Probenmenge gleichmäßig unterteilten. Sie wurden zur Beschleunigung des Lösevorganges wie die Probelösungen mit Ultraschall behandelt. Proben- und Eichlösungen wurden mit Hilfe von Mikrokapillaren manuell auf die Platten aufgetragen, ohne daß eine bestimmte Reihenfolge eingehalten wurde. Der Abstand von den seitlichen Plattenrändern betrug 2,8 cm, vom unteren 2 cm. Bei einem Abstand zwischen den Auftragestellen von 0,9 cm ergaben sich 17 Auftragemöglichkeiten, von denen eine als Reserve diente.

Die Abtrennung des Hartfettes erfolgte durch Vorentwicklung mit Chloroform p.a. (36), die Hauptentwicklung wurde mit dem geeigneten Laufmittel bei gesättigter Kammeratmosphäre über eine Laufstrecke von 5 cm vorgenommen. Die R_f -Werte von Ergotamintartrat lagen in Abhängigkeit vom eingesetzten Fließmittel zwischen 0,28 und 0,41.

Spektraldensitometrische Auswertung

Zur quantitativen Auswertung der Chromatogramme wurde eine Fluoreszenzmessung nach Anregung bei 366 nm durchgeführt.

Dabei wurden folgende Meßbedingungen eingehalten:

Wellenlänge: 366 nm, Auflegen des cut-off-Filters

Lampenart : Quecksilberdampflampe

Verstärkungsstufe: 11

Spaltbreite: 6 mm

Spalttiefe : 0,3 mm

Abtastgeschwindigkeit: 0,5 mm/sec

Der Zusammenhang zwischen der Peakhöhe und der Substanzmenge des Untersuchungsflecks wurde durch die Eichgerade hergestellt, die in der Regel im Bereich von 40 bis 180 ng Ergotamintartrat pro Fleck linear verlief (Abb. 47).

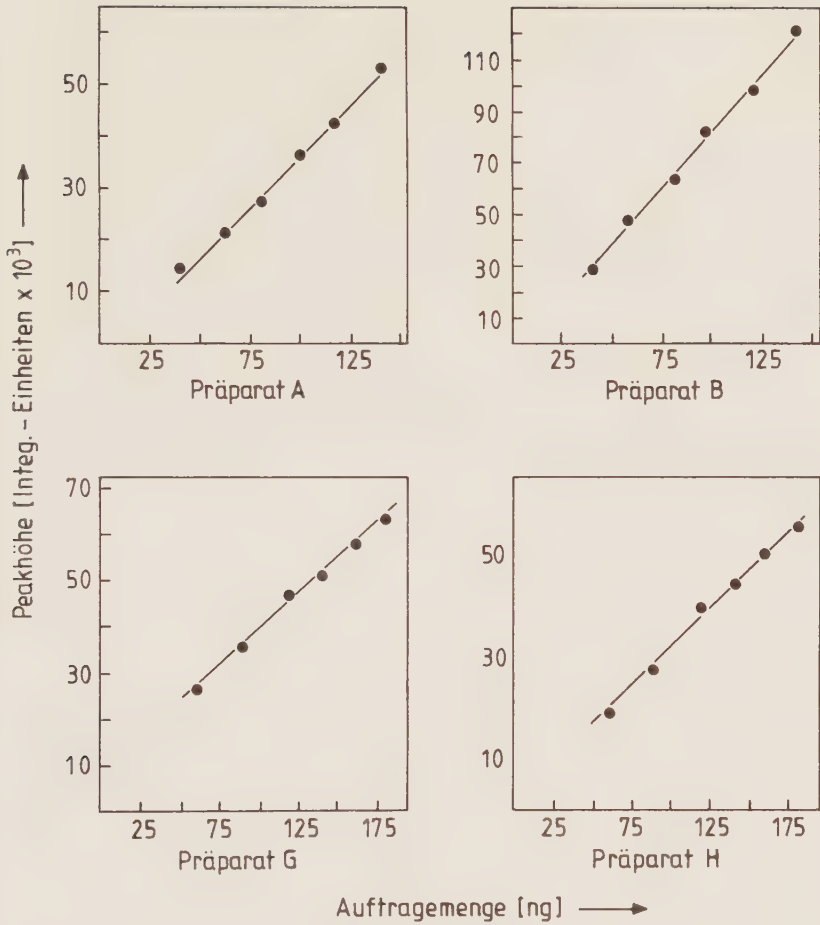


Abb. 47 Eichgeraden für die spektraldensitometrische Bestimmung von Ergotamintartrat in Suppositorien

Fehleranalyse

Zur Durchführung einer Gesamtfehleranalyse für das Verfahren wurden 10 Hartfettproben zu $2,0 \pm 0,1$ g in 50 ml Meßkolben eingewogen. Aus einer Ergotamintartrat-Stammlösung bekannten Gehaltes von etwa 10 mg% wurden zu jeder Probe 20 ml zugegeben und die Lösungen bis zur Marke aufgefüllt. Als Lösungsmittel wurde Chloroform/Aceton 1:1 eingesetzt, da dabei die größten Auftrageflecken beobachtet wurden, welche die Genauigkeit negativ beeinflussen können (89). Die densitometrische Bestimmung erfolgte nach dünnsschichtchromatographischer Auftrennung wie bei ergotamintartrathaltigen Fertigarzneimitteln. Die relative Gesamtstandardabweichung des Verfahrens ergab sich zu 3,61%. Zur Ermittlung der Ungenauigkeit von Auftragung und Dünnsschichtchromatographie wurde eine Probe 10x aufgetragen und ausgewertet. Der Gerätefehler wurde durch zehnmaliges Abfahren eines Analysenflecks bestimmt. Die relativen Standardabweichungen betrugen 2,13% bzw. 0,56%. Gemäß Fehlerfortpflanzungsgesetz

$$s_{\text{rel}}^2(\text{ges.}) = s_{\text{rel}}^2(\text{Gerät}) + s_{\text{rel}}^2(\text{DC}) + s_{\text{rel}}^2(\text{Aufbereitung})$$

lassen sich die Teilfehler der Analytik errechnen (Tab. 25).

Errechnete Teilfehler der Analytik	Experimentell ermittelte Analysen- streuungen (%)		
Ungenauigkeit der appa- rativen Auswertung 0,56%	0,56	2,13	3,61
Ungenauigkeit der Auf- tragung und Dünnschicht- chromatographie 2,06%			
Ungenauigkeit der Probenaufbereitung 2,92%			

Tab. 25 Zuordnung der Analysenstreuung zu Einzelursachen gemäß Fehlerfortpflanzungsgesetz

Die hohe Teilstreuung der Probenvorbereitung beruht nicht auf dem großen Pipettiervolumen, wie eine Wiederholung der Fehleranalyse ergab, bei der Hartfett direkt in 50,0 ml einer 4 mg%igen Ergotamintartrat-Lösung gelöst wurde. Ein Zusammenhang mit der geringen chemischen Stabilität von Ergotamintartrat erscheint wahrscheinlich.

Legt man für das Verfahren eine relative Standardabweichung von 4,0% zugrunde, so sind Abweichungen von einem vorgegebenen Grenzwert dann als signifikant anzusehen, wenn sie bei der in Ausnahmefällen durchgeführten 4fach-Bestimmung mehr als 6,4%, bei einer 5fach-Bestimmung mehr als 5,0% betragen (31).

Normierung der Analysendurchführung

Die geringe Stabilität des Ergotamintartrates konnte zum Auftreten eines weiteren fluoreszierenden Flecks im Chromatogramm führen und die quantitative Bestimmung beeinträchtigen. Zur Vermeidung von Zersetzungsreaktionen mußten sowohl der Ablauf der chromatographischen Untersuchung zeitlich normiert als auch weitere äußere Einflüsse begrenzt werden.

Die Untersuchungen sollten innerhalb von 8 bis 10 Stunden nach Herstellung der Eichlösungen abgeschlossen sein. Bei den Lösungen von Suppositorien erfolgte der Wirkstoffabbau in der Regel langsamer, so daß bei späteren Prüfungen zu hohe Gehalte ermittelt wurden. Abbauprodukte konnten auch nach dem Verdunsten des Lösungsmittels auf den HPTLC-Platten entstehen. Wie aus Abbildung 48 hervorgeht, sollte die Vorbereitung der Platten möglichst schnell erfolgen, um das Auftreten des stärker fluoreszierenden Zersetzungsproduktes im Chromatogramm zu vermeiden. Die Vorentwicklung war anschließend unverzüglich durchzuführen, nach 30 Minuten Trockenzeit die Hauptentwicklung und nach weiteren 30 Minuten die densitometrische Auswertung. Direkte Lichteinstrahlung oder die Trocknung mit einem Kaltluftgebläse führten zu einer Beschleunigung des Wirkstoffabbaus.

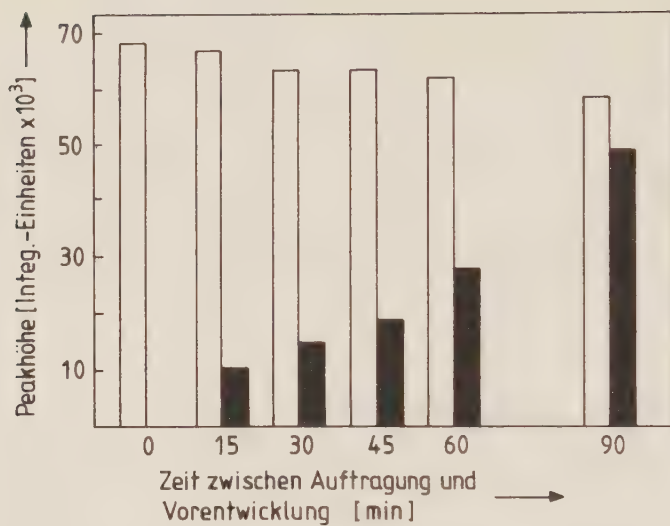


Abb. 48 Zeitabhängige Zersetzung von Ergotamintartrat nach Auftragung auf HPTLC-Platten

□ Ergotamintartrat ■ Abbauprodukt

4. Dünnschichtchromatographische Bestimmung von Bisacodyl

Angaben zu den untersuchten Präparaten und zur Durchführung der rezepturmäßigen Suppositorienherstellung

Prä- parat (Charge)	Herstellungsart	offenes Verfall- datum	Alter bei Prüfung	Haltbarkeit
A ₁	halbaut.	-	etwa 1 Jahr	5 Jahre
A ₂	halbaut.	-	über 5 Jahre	5 Jahre
A ₃	halbaut.	-	etwa 1 Jahr	5 Jahre
B ₁	halbaut.	-	etwa 5 Jahre	-
B ₂	vollaut.	-	etwa 1 Jahr	-
C	halbaut.	-	etwa 1 Jahr	-
D	halbaut.	-	etwa 1,5 J.	-
E	halbaut.	+	etwa 1 Jahr	5 Jahre
F	vollaut.	-	etwa 2 Jahre	-

Tab. 26 Angaben zur Herstellungsart, zum Alter und zur Haltbarkeit der untersuchten bisacodylhaltigen Suppositorienpräparate

Bei selbst angefertigten Ansatzproben wurden jeweils 10 Suppositorien nach dem Cremeschmelzverfahren hergestellt.

Probenvorbereitung

Jedes Suppositorium wurde in Chloroform f. d. Chromatographie gelöst, so daß eine Lösung von etwa 20 mg Bisacodyl/100 ml Lösung entstand. Chloroform p.a. bzw. Dichlormethan p.a. erwiesen sich ebenfalls als geeignet. Unlösliche Bestandteile wurden abfiltriert.

Zur Erstellung einer Eichgeraden wurden aus 5 Bisacodyl-Stammlösungen Verdünnungen hergestellt, die etwa dem 0,5-, 0,75-,

1,0-, 1,25- und 1,5-fachen des erwarteten Suppositoriengehaltes entsprachen. Die höchste, pro Fleck aufgetragene Menge sollte dabei 600 ng nicht übersteigen, da darüber hinaus keine lineare Beziehung zwischen Auftragemenge und Peakfläche bestand (Abb. 49).

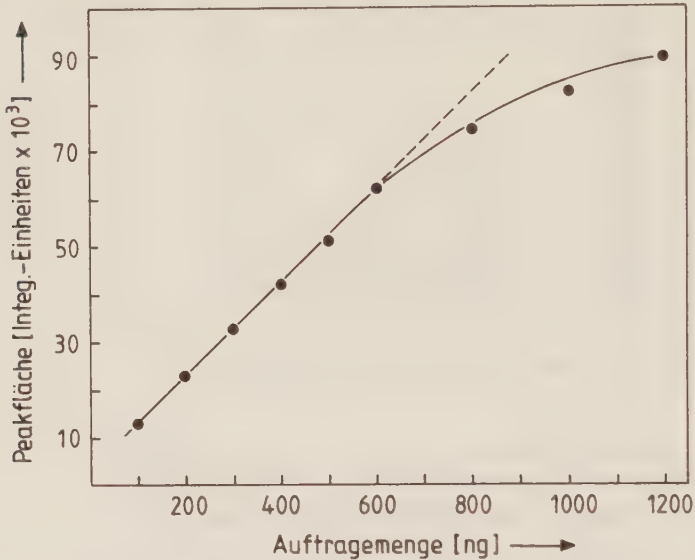


Abb. 49 Zusammenhang zwischen Auftragemenge und Peakfläche bei der densitometrischen Gehaltsbestimmung von Bisacodyl

10 Untersuchungslösungen und die Eichgerade wurden mittels Mikrokapillaren auf HPTLC-Platten aufgetragen. Dabei wurde die Reihenfolge eine Eichlösung - zwei Probenlösungen usw. eingehalten. Der Abstand zum unteren Plattenrand betrug 2 cm, zum seitlichen Plattenrand 3 cm und zwischen den Auftragestellen 1 cm. Die bisacodylhaltigen Zonen an den Startpositionen besaßen einen Durchmesser von etwa 1 mm und wurden vom mit aufgetragenen Hartfett umgeben, so daß die Startflecke einen Durchmesser von etwa 5 mm aufwiesen.

Dünnschichtchromatographische Trennung

Zur Abtrennung des Hartfettes wurde zunächst bei ungesättigter Kammeratmosphäre eine Vorentwicklung mit Chloroform über eine Laufstrecke von 8 cm durchgeführt. Hierbei verblieb Bisacodyl punktförmig an der Startposition. Die Hauptentwicklung erfolgte über eine Laufstrecke von 5 cm bei gesättigter Kammeratmosphäre. Hartfett beeinflusste die Trennung nicht, da es aufgrund der Vorentwicklung einen R_f -Wert über 1 aufwies. Als Fließmittel diente eine Mischung von Chloroform/Cyclohexan/Ethylmethyleketon 30:40:20 (modifiziert nach (120)). Der R_f -Wert von Bisacodyl betrug 0,32.

Spektraldensitometrische Auswertung

Die HPTLC-Platte wurde im Auswertegerät unter Sichtbarmachung der Substanzflecke durch UV-Licht von 254 nm justiert. Bei der anschließenden spektraldensitometrischen Auswertung wurde sowohl die durch die Analysensubstanz verursachte Remissionsminderung als auch die Fluoreszenzminderung des Fluoreszenzindikators der Kieselgelplatte bestimmt.

Dabei wurden folgende Meßbedingungen eingehalten:

Wellenlänge: 265 ± 30 nm
Lampenart : Quecksilberdampfampe
Verstärkungsstufe: 3
Abtastgeschwindigkeit: 1 mm/sec
Spaltbreite: 6 mm
Spalttiefe : 0,4 mm

Zur quantitativen Auswertung der Chromatogramme wurde die Fläche unter dem jeweiligen Substanzpeak herangezogen. Der Zusammenhang zwischen Peakfläche und Substanzmenge wurde durch die auf jeder Platte vorhandene Eichgerade wiedergegeben (Abb. 50).

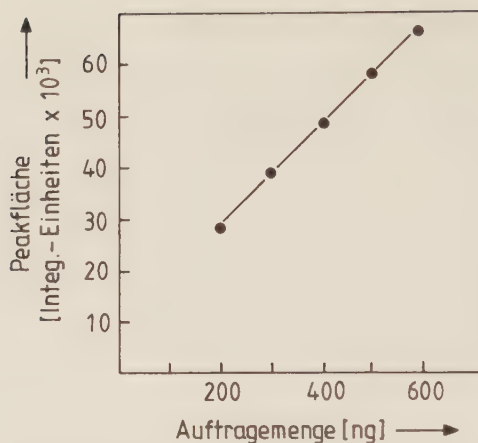


Abb. 50 Eichgerade bei der spektraldensitometrischen Bestimmung von Bisacodyl in Suppositorien (Präparat E)

Das auf Inhomogenitäten der Kieselgelschicht beruhende Untergrundrauschen war im Vergleich zum Meßsignal gering (Abb. 51).



Abb. 51 Dünnschichtchromatographische Abtrennung von Bisacodyl bei handelsüblichen Suppositorienpräparaten (Präparat A₃)

Fehleranalyse, Richtigkeit und Reproduzierbarkeit des Verfahrens

Zur Beurteilung des Verfahrens wurde für die Bisacodyl-Bestimmung eine Fehleranalyse durchgeführt, zur Vorgehensweise siehe Kapitel IV.3 des experimentellen Teils. Der Gehalt der Probelösungen wurde durch Hinzupipettieren von 5 ml einer 200 mg% Stammlösung gewährleistet.

Errechnete Teilfehler der Analytik	Experimentell ermittelte Analysenstreuungen (%)		
Ungenauigkeit der apparativen Auswertung 0,43%	0,43	2,56	2,59
Ungenauigkeit der Auftragung und Dünnschichtchromatographie 2,52%			
Ungenauigkeit der Probenaufbereitung 0,39			

Tab. 27 Zuordnung der Analysenstreuung zu Einzelursachen gemäß Fehlerfortpflanzungsgesetz

Aus dieser Fehlerabschätzung ergibt sich, daß die wesentlichste Teilungengenauigkeit auf die Probenauftragung zurückzuführen ist.

Nimmt man für die Gehaltsbestimmung von Bisacodyl eine relative Standardabweichung von 3% an, so sind bei der im allgemeinen durchgeführten 4fachen Bestimmung Gehaltsabweichungen von einem vorgegebenen Grenzwert über 4,8% als signifikant anzusehen (31).

Bei mehreren Präparaten wurde nach Durchführung der Gehaltsbestimmung zur Lösung eines Suppositoriums ein Anteil einer Bisacodyl-Lösung bekannten Gehaltes hinzupipettiert und damit 10 Gehaltsbestimmungen durchgeführt.

In Tabelle 28 werden die auftretenden relativen Standardabweichungen und die Abweichung des ermittelten Gehaltes vom errechneten Wert wiedergegeben.

Präparat	Lösungsmittel	s_{rel} (%)	Abweichung vom errechneten Wert (%)
A ₂	Dichlormethan	2,77	+2,9
A ₃	Chloroform p.a.	2,01	-0,5
C	Dichlormethan	1,99	-2,1
C	Chloroform p.a.	2,16	-0,6
D	Chloroform f.d. Chromatographie	2,77	+0,3

Tab. 28 Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der Gehaltsbestimmung bei bisacodylhaltigen Suppositorienpräparaten

V. Sonstige Untersuchungen⁺⁾

1. Bestimmung von Fettkennzahlen

Säurezahlen und Hydroxylzahlen wurden nach den Angaben der Ph. Eur. Bd. III (121) wie folgt überprüft:

Säurezahl SZ

5,0 g Grundmasse genau gewogen wird in 50 ml einer Mischung von gleichen Volumenteilen Äthanol R und Äther R gelöst. Das Lösungsgemittelgemisch wird zuvor mit 0,1 N Kaliumhydroxid-Lösung unter Zusatz von 20 Tropfen Phenolphthalein-Lösung R neutralisiert. Nach Lösen der Substanz wird mit 0,1 N Kaliumhydroxid-Lösung bis zur 15 Sekunden lang bestehenbleibenden Rosafärbung titriert (n ml 0,1 N Kaliumhydroxid-Lösung)

$$SZ = \frac{n \cdot 5,61}{e}$$

e = Einwaage der Substanz in Gramm

Angegebene Säurezahlen stellen den Mittelwert aus 3 Bestimmungen dar.

Hydroxylzahl OHZ

2,0 g Grundmasse, genau gewogen, werden in einen 150 ml Acetylierungskolben mit aufsetzbarem Kühler eingewogen und mit 5,00 ml Acetylierungsgemisch R 1 versetzt. Der Kolben wird 1 Stunde lang im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei der Wasserspiegel 2 bis 3 cm über dem Flüssigkeitsspiegel im Kolben gehalten wird. Nach 1 Stunde wird der Kolben aus dem Wasserbad genommen, erkalten gelassen und durch den Kühler mit 5 ml Wasser versetzt. Eine auftretende Trübung wird durch Zusatz von wenig Pyridin R beseitigt. Nach dem Umschütteln wird erneut 10 Minuten lang im Wasserbad erhitzt und abgekühlt. Kühler und Kolbenwände werden mit 5 ml Äthanol R, zuvor neu-

⁺⁾ Frau I. Hiltmann danke ich für die Mithilfe bei den Bestimmungen

tralisiert gegen 2 bis 3 Tropfen Phenolphthalein-Lösung R, gespült. Mit 0,5 N äthanolischer Kaliumhydroxid-Lösung wird titriert (n_1 ml 0,5 N äthanolische Kaliumhydroxid-Lösung). Unter gleichen Bedingungen wird ein Blindversuch durchgeführt (n_2 ml 0,5 N äthanolische Kaliumhydroxid-Lösung).

$$\text{OHZ} = \frac{(n_2 - n_1) \cdot 28,05}{e} + \text{SZ}$$

Fehlerbreite der Methode

Die Hydroxylzahl wurde bei 10 Proben der Hartfettmasse Witepsol W31 bestimmt. Die Werte gehen aus Tabelle 29 hervor. Der höchste Wert ist nach (105) nicht auszuschließen.

Ermittelte Einzelwerte	Bewertung
24,2	$\bar{x} = 30,26$ $s_{\text{rel}} = 16,97\%$
35,6	
31,1	
28,4	
26,4	
26,1	
27,4	
30,7	
31,2	
41,5	

Tab. 29 Reproduzierbarkeit der Hydroxylzahlbestimmung

2. Bestimmung der Löslichkeit von Arzneistoffen in Hartfett

Geräte und Materialien

Spektralphotometer PM Q II, Firma Zeiss, Oberkochen
Quarzküvetten, Schichtdicke 1 cm, Firma Hellma, Müllheim/Baden
Laborzentrifuge MJ 1, Firma Christ, Osterode
Schüttelwasserbad Typ 3047, Firma Köttermann, Hänigsen
Chloroform p.a.
Isopropanol p.a., Firma Merck, Darmstadt
Geprüfte Materialien siehe C.I.1.

Durchführung der Bestimmungen

1 g Arzneistoff wurde mit 10 g geschmolzener Grundmasse in einer Steilbrustflasche vermischt und 30 Minuten in einem Schüttelwasserbad (Frequenz 100/min) bei 40°C belassen. Der Ansatz wurde anschließend weitere 30 Minuten ohne Schüttelbewegung temperiert, wobei sich nicht gelöste Arzneistoffanteile absetzten. Der Überstand wurde in Zentrifugengläser überführt und zur Abtrennung restlicher ungelöster Arzneistoffteilchen 15 Minuten bei 3000 U/min abzentrifugiert. Die Gehaltsbestimmung wurde mit einer Probe des überstehenden Hartfettes durchgeführt, welche hierzu gelöst und gegebenenfalls weiterverdünnt wurde. Die Messung der Extinktion erfolgte gegen das reine Lösungsmittel. Gelöstes Hartfett beeinflusste die Bestimmung nicht. Die Extinktionswerte wurden mittels einer Eichgerade auf Gehaltswerte umgerechnet. Tabelle 30 gibt die verwendeten Lösungsmittel und die Meßwellenlängen für die untersuchten Arzneistoffe wieder.

Arzneistoff	Lösungsmittel	Meßwellenlänge (nm)
Paracetamol	Chloroform/Iso- propanol 1:1	279
Indometacin	Chloroform	313
Mofebutazon	Chloroform	240
Phenylbutazon	Chloroform	264
Propyphenazon	Chloroform	247

Tab. 30 Untersuchungsbedingungen zur Prüfung der Löslichkeit von Arzneistoffen in Hartfett

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit Einflußfaktoren auf die Nachhärtung von Hartfett-Suppositorien sowie mit Problemen der Dosierungsgenauigkeit niedrig dosierter Zäpfchen.

Dazu wurden an 93 Fertigarzneimitteln und 25 Hartfettmassen die Auswirkungen verschiedener Lagertemperaturen bei Langzeitlagerungen bis zu 5 Jahren untersucht. Unter Einbeziehung von 13 Suppositoriengrundlagen wurde der Einfluß von jeweils 2 - 3 Herstellungschargen dieser Hartfettmassen auf die Nachhärtung überprüft.

Nachhärtungsbedingte Veränderungen des Fließverhaltens von Zäpfchenschmelzen wurden durch rotationsviskosimetrische Untersuchungen nachgewiesen und die Auswirkungen einer Lagerung auf die Schmelzzeit von Zäpfchen sowie das Fließverhalten ihrer Schmelzen im Bereich der Körpertemperatur bestimmt.

An 11 Arzneistoffen, 6 Lecithinpräparaten und 7 weiteren Hilfsstoffen wurden Einflußnahmen auf lagerungsbedingte Veränderungen des Schmelzverhaltens studiert.

Mittels spektraldensitometrischer Bestimmungen wurde die Dosierungsgenauigkeit ergotamintartrat- und bisacodylhaltiger Suppositorienpräparate sowie von Bisacodyl-Rezepturen untersucht.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Die nachhärtungsbedingte Schmelzzeitzunahme infolge des Modifikationsüberganges $\beta' \rightarrow \beta_1$ der untersuchten Hartfett-Suppositorien ist bei einer Lagertemperatur von 20°C und bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Jahren abgeschlossen, wobei die erreichten Schmelzzeiten keine durch die Temperatur der Lagerung bedingten Unterschiede aufweisen.

Bei 3 von 18 Präparaten konnten nach einer Lagerzeit 5 Jahren weitere Schmelzzeiterhöhungen aufgrund chemischer Wechselwirkungen von Arzneistoffen mit Hartfettmassen beobachtet werden.

Schmelzzeitzunahmen sind nach Lagerung bei 25°C in der Regel innerhalb von 2 Jahren abgeschlossen. Die bei einer Lagertemperatur von 4°C innerhalb des gesamten Prüfzeitraums von 3 Jahren auftretende durchschnittliche Schmelzzeitverlängerung von nur 4,9% entspricht einer fast vollständigen Stabilisierung der Schmelzzeit.

Erhöhte Lagertemperaturen von 27,5°C bzw. 30,0°C verkürzen die Nachhärtungsphase, so daß die Schmelzzeitzunahme nach spätestens einem Jahr praktisch beendet ist. Die nach dieser Zeit bei einer Lagertemperatur von 30°C erreichten Schmelzzeiten, die keine lagerungsbedingten Zunahmen mehr aufwiesen, waren aber bei 11 von 16 Massen um mehr als 20% kürzer als nach zweijähriger Lagerung bei 25°C.

2. Die nach einjähriger Lagerung bei 27,5°C und damit nach Abschluß der Nachhärtungsvorgänge bestimmten Schmelzzeiten lassen bei Berücksichtigung der Schmelzintervalle der Hartfettmassen Einflüsse der zur Hartfetherstellung eingesetzten Verfahren auf die Schmelzzeitverlängerung erkennen.

So besitzen die nach dem Umesterungsverfahren hergestellten Suppocire-Massen trotz hoher Schmelzintervalle im Bereich der Körpertemperatur nach Lagerung kurze Schmelzzeiten unter 20 Minuten.

Eine Ausnahme stellt die nach einem anderen Verfahren gewonnene Masse Suppocire NA dar.

Bei Novata-Massen, die durch Reveresterung hergestellt werden, und ebenso bei Witepsol-Massen ist, sofern ihre Hydroxylzahl einen Bereich von 20 - 30 übersteigt, bereits bei einem Schmelzintervall von 33,5 - 35,5°C mit lagerungsbedingten Schmelzzeitzunahmen auf über 30 Minuten zu rechnen.

3. Chargenabhängige Schmelzzeitunterschiede waren vor allem bei solchen Novata- und Witepsol-Massen festzustellen, bei denen Steigschmelzpunkte mit Werten über 35°C vorlagen, oder ein sehr hoher Partialglyceridgehalt vorhanden war.

Nach dem Umesterungsverfahren hergestellte Suppocire-Massen wiesen eine geringere Chargenabhängigkeit des Nachhärtungsverhaltens auf.

4. Die Nachhärtung von Hartfett beeinflusst auch die rheologischen Eigenschaften von Suppositoriensmelzen bei 37°C. Bei 7 von 10 mehr als 5 Jahre bei 20°C gelagerten Präparaten wurde nach Schmelzen bei 37°C thixotropes Fließverhalten festgestellt. Nach Rückführung der Zäpfchen in die instabile β' -Modifikation zeigten ihre Schmelzen stark verminderte thixotrope Eigenschaften.

5. Bei Lagerung von Suppositorien auftretende Veränderungen der rheologischen Eigenschaften ihrer Schmelzen stehen in Zusammenhang mit den Schmelzbereichen der Grundlagen und der Lagertemperatur.

Frisch hergestellte Suppositorien schmelzen bei 37°C in der Regel klar auf und besitzen idealviskoses Fließverhalten. Eintrübungen, die bei den Schmelzen gelagerter Suppositorien häufig auftreten, haben Viskositätserhöhungen und thixotropes Verhalten zur Folge. Massen mit niedrigem Schmelzbereich schmelzen auch nach Lagerung klar auf und lassen keine Veränderungen der rheologischen Eigenschaften erkennen. Lagerung von Zäpfchen bei 4°C übt einen stabilisierenden Einfluß auf das Fließverhalten ihrer Schmelzen aus.

6. Die physiologischen Schwankungen der Körpertemperatur von 36,5 - 37,5°C können das Schmelzverhalten von gelagerten Suppositorien erheblich beeinflussen. Während bei frisch hergestellten Zäpfchen der Grundmasse Novata A nur geringe temperaturbedingte Unterschiede der Schmelzzeiten und des Fließverhaltens auftraten, war nach einjähriger Lagerung bei 27,5°C aufgrund des Modifikationsüberganges $\beta' \rightarrow \beta_1$ eine Differenz zwischen den bei 36,6°C und 37,5°C bestimmten Schmelzzeiten von 26 Minuten festzustellen. Das Fließverhalten und die Viskosität der Schmelzen wiesen ebenfalls eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Schmelztemperatur auf.

7. Ein Einfluß von Arzneistoffen auf die nachhärtungsbedingte Schmelzzeitverlängerung besteht bei solchen Stoffen, die sich teilweise in der Grundlage lösen oder in größerer Menge suspendiert vorliegen. So führte im Vergleich zur reinen Grundmasse der Zusatz von 500 mg Propyphenazon, das eine Löslichkeit von 30 mg/g Grundmasse besitzt, nach Lagerung der Zäpfchen zu einer um 32% (15 Minuten) kürzeren Schmelzzeit.

Suspendierte Arzneistoffe haben geringere Auswirkungen. Erreicht ihr Anteil aber 50% des Zäpfchengewichtes, so sind die Schmelzzeiten nach Lagerung um etwa 20% kürzer als bei Suppositorien der entsprechenden reinen Grundmassen.

8. Durch Lecithinzusätze werden die lagerungsbedingten Schmelzzeitzunahmen von Suppositorien, deren Grundmassen eine starke Nachhärtungstendenz besitzen, innerhalb eines Zeitraums von 6 - 12 Monaten annähernd verhindert.

Bei längeren Lagerzeiten vermindert sich das Stabilisierungsvermögen in Abhängigkeit von den verwendeten Lecithinpräparaten. Eine 2 Jahre anhaltende, deutliche Verminderung der Schmelzzeiterhöhung wurde durch Zusätze des Lecithinpräparates Centrox R und durch Eilecithin zur Hartfettmasse Witopsol H37 erreicht. Dabei besteht ein Zusammenhang mit dem Auftreten thermoanalytisch meßbarer, niedrig schmelzender Anteile.

9. Die Eignung von Hilfsstoffen zur Verminderung nachhärtungsbedingter Veränderungen des Schmelzverhaltens von Suppositorien und des Fließverhaltens ihrer Schmelzen ist von den physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Stoffe abhängig.

Zusätze von Sorbitanmonolaurat, dünnflüssigem Paraffin und mittelkettigen Triglyceriden erwiesen sich als geeignet. Dabei beeinflußt Sorbitanmonolaurat den Schmelzbereich der Grundmasse weniger ausgeprägt als die beiden anderen Hilfsstoffe.

10. Die Dosierungsgenauigkeit niedrig dosierter Suppositorien stellt bis heute ein Problem der Arzneimittelsicherheit dar.

Bei Untersuchung von 9 Präparaten, die Ergotamintartrat in Dosierungen von 0,25 - 1,5 mg in Kombination mit weiteren Wirkstoffen enthielten, wurden bei 6 Präparaten Dosierungsmängel festgestellt. Bei 5 Fertigarzneimitteln wich der durchschnittliche Gehalt um mehr als 10% vom deklarierten Wert ab, wobei in 2 Fällen Überdosierungen von 44,2 bzw. 33,1% nachzuweisen waren. Ein Präparat wies erhebliche Gehaltsunterschiede zwischen verschiedenen Packungen der gleichen Charge auf. In einem Fall war eine sehr gute Dosierungsgenauigkeit nachweisbar.

Bei Bisacodyl-Zäpfchen, die den Wirkstoff in Dosierungen von 10 - 15 mg enthielten, war überwiegend eine gute bis ausreichende Dosierungsgenauigkeit zu beobachten. Eine Abweichung des durchschnittlichen Gehaltes vom deklarierten Wert um mehr als 10% trat nur bei einer von 9 untersuchten Präparatechargen auf.

Die Anfertigung gut dosierter Bisacodyl-Zäpfchen ist auch im Rezepturmaßstab bei Einhaltung üblicher Herstellungsbedingungen möglich.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) KROWCZYNSKI, L.,
Acta Polon. Pharm. 22, 157 (1965)
- (2) KEDVESSY, G., E. REGDON und G. REGDON,
Pharm. Ind. 42, 1034 (1980), 42, 1300 (1980)
- (3) HENNIG, W.,
Acta Pharm. Technol. 22, 143 (1976)
- (4) ECKERT, Th., N. van HUSEN und W. HEERS,
Pharm. Ind. 41, 1070 (1979)
- (5) THOMA, K. und P. SERNO,
Pharm. Ind. 44, 1074 (1982)
- (6) THOMA, K. und P. SERNO,
Pharm. Ind. 45, 192 (1983)
- (7) VOIGT, R., A. GROHMANN und M. BORNSCHEIN,
Pharmazie 36, 631 (1981)
- (8) REGDON, G., G. KEDVESSY und E. REGDON,
Pharm. Ind. 43, 1032 (1981)
- (9) European Pharmacopoeia 2nd Edition Part I and II,
Maisonneuve S. A.,
Sainte-Ruffine 1980
- (10) KROWCZYNSKI, L. und J. KNAPCZYK,
Pharm. Ztg. 124, 1553 (1979)
- (11) THOMA, K.,
Arzneimittelstabilität,
Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker.
Frankfurt a.M. 1978
- (12) THOMA, K. und P. SERNO,
Pharm. Ztg. 127, 980 (1982)
- (13) CESCHEL, G.C., V. ZECCHI, L. RODRIGUEZ und M. MAGNANI,
Boll. Soc. Ital. Farm. Osp. 23, 277 (1977)
- (14) REGDON, E., G. REGDON und G. KEDVESSY,
Pharm. Ind. 43, 871 (1981)

- (15) RÜHLOW, J. und F. NEUWALD,
Pharm. Ind. 42, 837 (1980)
- (16) BORNSCHEIN, M., A. GROHMANN und R. VOIGT,
Pharmazie 35, 40 (1980)
- (17) FELTKAMP, H., P. FUCHS und H. SUCKER,
Pharmazeutische Qualitätskontrolle,
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, New York 1983
- (18) MOES, A.J.,
Pharm. Acta Helv. 55, 307 (1980)
- (19) ADAMI, M. und G. GATTI,
Acta Pharm. Technol. 31, 90 (1985)
- (20) FISCHER, F.X. und P. ACKERMANN,
Acta Pharm. Technol. 29, 13 (1983)
- (21) Neues Rezeptur-Formularium,
Govi-Verlag, Frankfurt,
Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 1985
- (22) NAUMANN, R.,
Pharm. Ztg. 114, 1283 (1969)
- (23) PETERSON, C.F. und A.J. GUIDA,
J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 17, 537 (1953)
- (24) de BLAEY, C.J. und J.J. RUTTEN-KINGMA,
Pharm. Acta Helv. 51, 186 (1976), 52, 11 (1977)
- (25) BROWER, J.F., E.C. JUENGE, D.P. PAGE und M.L. DOW,
J. Pharm. Sci. 69, 942 (1980)
- (26) TAYLOR, J.B. und D.E. SIMPKINS,
Pharm. J. 227, 601 (1981)
Firmenmitteilung der Macarthys Lab. Ltd., Romford, Essex
- (27) CIESZYNSKI, T.,
Acta Pol. Pharm. 29, 69 (1972), 31, 651 (1974)
- (28) KROWCZYNSKI, L., J. KNAPCZYK und S. BARTKOWICZ,
Pharm. Ztg. 122, 1800 (1977)

- (29) TUKKER, J.J. und C.J. de BLAHEY,
Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 6, 96 (1984)
- (30) KASSEM, A.A. und A.H.A. EL SHAMY,
J. Drug Res. Egypt. 4, 53 (1972)
- (31) GRIMM, W. und G. SCHEPKY,
Stabilitätsprüfung in der Pharmazie,
Edition Cantor,
Aulendorf 1980
- (32) THOMA, K.,
Arzneiformen zur rektalen und vaginalen Applikation,
Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker,
Frankfurt am Main 1980
- (33) LIVERSIDGE, G.G., D.J.W. GRANT und J.M. PADFIELD,
Analytical Proceedings 19, 549 (1982)
- (34) Technische Daten Suppocire,
Merkblätter der Firma C.H. Erbslöh, Düsseldorf
- (35) Suppositorienmassen,
Broschüre der Dynamit Nobel Aktiengesellschaft,
Troisdorf-Oberlar
- (36) THOMA, K. und P. SERNO,
Publ. in Vorber.
- (37) ECKERT, Th., U. KNIE, N. van HUSEN und W. HEERS,
Pharm. Ind. 44, 622 (1982), 44, 927 (1982)
- (38) MOES, A.J.,
in: GLAS, B. und C.J. de BLAHEY, Rectal Therapy,
J.R. Prous Publishers, Barcelona 1984
- (39) THOMA, K., P. SERNO und D. PRECHT,
Pharm. Ind. 45, 420 (1983)
- (40) NÜRNBERG, E., D. SCHENK und P. KOHL,
Pharm. Ztg. 122, 1376 (1977)
- (41) SENIOR, N.,
in: BEAN, H.S., Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 4,
Academic Press,
London 1974

- (42) LIVERSIDGE, G.G., D.J.W. GRANT und J.M. PADFIELD,
Int. J. Pharm. 7, 211 (1981)
- (43) STACHE, H.,
Tensid-Taschenbuch,
Carl Hanser Verlag,
München, Wien 1979
- (44) YOSHINO, H., M. KOBAYASHI und M. SAMEJIMA,
Chem. Pharm. Bull. 29, 2661 (1981), 30, 2941 (1982),
31, 237 (1983)
- (45) DEROANNE, Cl. und M. SEVERIN,
Lebensm.-Wiss. u. Technol. 6, 30 (1973)
- (46) SEHER, A.,
Fette, Seifen, Anstrichm. 73, 481 (1971)
- (47) THOMA, K., D. PRECHT und P. SERNO;
Arch. Pharm. 315, 729 (1982)
- (48) MÜLLER, B.W.,
Suppositorien,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
Stuttgart 1986
- (49) MÜHLEMANN, H. und R.H. NEUENSCHWANDER,
Pharm. Acta Helv. 31, 306 (1956)
- (50) LEHMANN, H.,
Schweiz. Apoth.-Ztg. 97, 555 (1959)
- (51) RITSCHER, W.A.,
Pharm. Ind. 23, 275 (1961)
- (52) KEDVESSY, G., G. REGDON, F. SZANTO und M. GILDE-FARKAS,
Arch. Pharm. 296, 837 (1963)
- (53) ELSNER, Z., L. KROWCZYNSKI und H. LESZCZYNSKA-BAKAL,
Pharmazie 21, 761 (1966)
- (54) ELLÖ, I. und K. KATONA,
Pharmazie 22, 44 (1967)
- (55) RUTKOWSKI, A. und Z. ELSNER,
Fette, Seifen, Anstrichm. 73, 692 (1971)

- (56) DOUCET, J., Cl. TABOURIN und M. ROLLET,
Annal. pharm. franc. 33, 253 (1975)
- (57) HAGGAG, A., H. LIEBL und H. RUPPRECHT,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 118, 395 (1978)
- (58) NEUWALD, F. und W. BOHLMANN,
Pharm. Ind. 21, 181 (1959)
- (59) KEDVESSY, G. und G. REGDON,
Pharm. Zentralh. 101, 389 (1962)
- (60) KEDVESSY, G. und G. MEZEY,
Pharm. Ind. 29, 313 (1967)
- (61) ELSNER, Z.,
Pharm. Pharmacol. 21, 341 (1969)
- (62) MOES, A.,
J. Pharm. Belg. 29, 113 (1974), 29, 319 (1974),
31, 355 (1976)
- (63) MOES, A. und F. JAMINET,
Pharm. Acta Helv. 51, 119 (1976)
- (64) MOES, A.,
Labo-Pharma No 249, 1191 (1975)
- (65) SCHWENDINGER, J. und D. SCHAAF,
Haltbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel,
Deutscher Apotheker-Verlag,
Stuttgart 1985
- (66) STUURMAN-BIEZE, A.G.G., F. MOOLENAAR, A.J.M. SCHOONEN,
J. VISSER und T. HUIZINGA,
Int. J. Pharm. 1, 337 (1978)
- (67) KATA, M.,
Pharmazie 23, 368 (1968)
- (68) RAGAZZI, E., G.D. FINI, E. RAGAZZI und E. PORTIOLI,
Farmaco Ed. Prat. 39, 3 (1984)
- (69) VOIGT, R.,
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie,
Verlag Chemie,
Weinheim, New York 1982

- (70) COBEN, L.J. und N.G. LORDI,
J. Pharm. Sci. 69, 955 (1980)
- (71) THEWS, G., E. MUTSCHLER und P. VAUPEL,
Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
Stuttgart 1982
- (72) LEMMER, B.,
Chronopharmakologie,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
Stuttgart 1983
- (73) HÜTTENRAUCH, R.,
Pharmazie 35, 709 (1980)
- (74) YOSHINO, H., M. KOBAYASHI und M. SAMEJIMA,
Chem. Pharm. Bull. 30, 992 (1982)
- (75) HENNIG, W.,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 119, 1027 (1979)
- (76) REGDON, E., G. REGDON und I. KAROLYI,
Pharmazie 31, 114 (1976)
- (77) KAROLYI, I., G. KEDVESSY, G. REGDON und E. REGDON,
Pharmazie 31, 179 (1976)
- (78) REGDON, E., G. REGDON und G. KEDVESSY,
Pharm. Ind. 43, 388 (1981)
- (79) PAWELCZYK, E. und M. ZAJAK,
Acta Pol. Pharm. 27, 113 (1970)
- (80) WENNING, H.,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 101, 1407 (1961)
- (81) THOMA, K.,
in: Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissen-
schaftlichen Fortbildung Band X/Weiße Reihe,
Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker,
Frankfurt 1980
- (82) ICHIKAWA, K., I. OHATA, M. MITOMI, S. KAWAMURA, H. MAENO
und H. KAWATA,
J. Pharm. Pharmacol. 32, 314 (1980)

- (83) Rote Liste 1983, 1984
Editio Cantor,
Aulendorf 1983, 1984
- (84) BÖHME, H. und K. HARTKE,
Europäisches Arzneibuch Band I und Band II Kommentar,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart,
Govi-Verlag, Frankfurt 1983
- (85) LIST, P.H. und R. von KLEINSORGEN,
Pharm. Verfahrenstechnik heute 1, 1 (1980)
- (86) NASNER, A. und L. KRAUS,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 122, 2407 (1982)
- (87) MÜLLER, B.W.,
in: Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissen-
schaftlichen Fortbildung, Band X/Gelbe Reihe,
Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker,
Frankfurt 1982
- (88) NIEUWENHUYZEN, W. van,
J. Am. Oil Chem. Soc. 58, 886 (1981)
- (89) GEISS, F.,
Die Parameter der Dünnschichtchromatographie,
Friedr. Vieweg & Sohn,
Braunschweig 1972
- (90) REGDON, G., G. MEZEY und K. SZANTKOVANSZKY,
Pharmazie 28, 461 (1973), 28, 465 (1973)
- (91) REGDON, G., E. REGDON und G. MEZEY,
Arch. Pharm. 306, 572 (1973)
- (92) BORNSCHEIN, M., R. VOIGT und U. PETRI,
Pharmazie 33, 591 (1978)
- (93) The United States Pharmacopeia XXI,
The United States Pharmacopeial Convention, Inc.,
Rockville 1984
- (94) Deutsches Arzneibuch 8. Ausgabe 1978 Amtliche Ausgabe,
Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart,
Govi-Verlag, Frankfurt 1978

- (95) Pharmacopoeia Helvetica, Editio Sexta, Deutsche Ausgabe,
Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale,
Bern 1971
- (96) ELSTE, U., U. WINKHAUS und H. DUDA,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 106, 568 (1966)
- (97) DUDA, H. und U. ELSTE,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 110, 593 (1970)
- (98) KIRCHHOEFER, R.D., E. JEFFERSON und P.E. FLINN,
J. Pharm. Sci. 71, 1049 (1982)
- (99) THOMA, K. und K. ALBERT,
Pharm. Ztg. 125, 924 (1980)
- (100) HELBOE, P. und M. THOMSEN,
Int. J. Pharm. 2, 317 (1979)
- (101) FONTANI, F. und I. SETNIKAR,
Boll. Chim. Farm. 109, 447 (1970)
- (102) PEDERSEN, A.O. und T. WAALER,
Medd. Norsk Farm. Selsk. 30, 103 (1968)
- (103) HOLM, V., E. STEINNES und T. WAALER,
Medd. Norsk Farm. Selsk. 30, 17 (1968)
- (104) THOMA, K., E. WEBER und P. SERNO,
Publ. in Vorber.
- (105) SUCKER, H., P. FUCHS und P. SPEISER,
Pharmazeutische Technologie,
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1978
- (106) KREILGARD, B.,
in: FLOREY, K., Analytical Profiles Volume 6,
Academic Press,
New York, San Francisco, London 1977
- (107) ERMER, E.,
Pharm. Ztg. 120, 149 (1975)
- (108) BOER, Y., H.L.M. COX und J.M.A. PIJNENBURG,
Pharm. Weekbl. 116, 1090 (1981)
Acta Pharm. Technol. 26, 243 (1980)

- (109) ALEXANDER, T.G.,
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists 46, 634 (1963)
- (110) BETHKE, K. und R.W. FREI,
J. Chromatogr. 91, 433 (1974)
- (111) FRIJNS, J.M.G.J.,
Pharm. Weekbl. 106, 865 (1971)
- (112) AMIN, M. und W. SEPP,
J. Chromatogr. 118, 225 (1976)
- (113) RÖDER, K., E. MUTSCHLER und H. ROCHELMMEYER,
Pharm. Acta Helv. 42, 407 (1967)
- (114) KEIPERT, S. und R. VOIGT,
J. Chromatogr. 64, 327 (1972)
- (115) EICH, E. und W. SCHUNACK,
Planta med. 27, 58 (1975)
- (116) KREILGARD, B. und J. KISBYE,
Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 2, 1 (1974)
- (117) PROCHAZKA, V., F. KAVDA, M. PRUCHA und J. PITRA,
Cesk. Farm. 13, 493 (1964)
- (118) WACHHOLZ, E.,
Zbl. Pharm. 113, 257 (1974)
- (119) EL-SHAMY, A.E.H.A., F.M. EL-ANWAR und A.A. KASSEM,
J. Drug Res. Egypt. 5, 154 (1973)
- (120) STEINBACH, D. und S.L. ALI,
Pharm. Ztg. 124, 2030 (1979)
- (121) Europäisches Arzneibuch Band III Amtliche Ausgabe,
Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart,
Govi-Verlag, Frankfurt 1978
- (122) STARKE, K.,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 94, 84 (1954)
- (123) THOMA, K. und K. ALBERT,
Pharm. Ztg. 125, 503 (1980)

- (124) THOMA, K. und P. SERNO,
Pharm. Ind. 45, 990 (1983)
- (125) SETNIKAR, I. und V. PIETRA,
J. Pharm. Sci. 58, 112 (1969)
- (126) SETNIKAR, I.,
Boll. Chim. Farm. 112, 342 (1973)
- (127) DLOUHY, G., U. DÜMMLER, F.X. FISCHER und O. SCHÜPBACH,
Dtsch. Apoth.-Ztg. 122, 51 (1982)
- (128) Dehydag Produkte,
Broschüre der Henkel KGaA, Organische Produkte,
Dehydag CPI, Düsseldorf
- (129) ADAMI, M., G. COLOMBO und M.T. GALLO,
Acta Pharm. Technol. 32, 13 (1986)
- (130) Deutscher Arzneimittel-Codex 1979,
Govi-Verlag, Frankfurt,
Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 1979
- (131) LUDWIG, K.-G.,
Fette, Seifen, Anstrichm. 71, 672 (1969)
- (132) KROG, N.,
J. Am. Oil Chem. Soc. 54, 124 (1977)
- (133) KAWAMURA, K.,
J. Am. Oil Chem. Soc. 58, 48 (1980)
- (134) CHAPMAN, D.,
Chem. Rev. 62, 433 (1962)
- (135) HEIMANN, G., F. NEUWALD und E. GLADTKE,
Arzneim.-Forsch. 28, 1023 (1978)
- (136) BECKETT, A.H., P. KOUROUNAKIS, D.P. VAUGHAN und M. MITCHARD,
J. Pharm. Pharmacol. 22, Suppl. 162 S (1970)

Lebenslauf

Robert Edmund Libera

geboren am 4.7.1956 in München als Sohn der Verw.-Oberinspektorin Valeska Libera; seit 1981 verheiratet mit Renata Libera, geb. Lienhard

Schulbildung:

1962 - 1966 Volksschule in München

1966 - 1975 math.-naturwissen. Klenze-Gymnasium München

Abitur am 21.6.1975

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie:

SS 1976 an der Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg, WS 1976/77 -

SS 1979 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktische Ausbildung:

November 1979 - April 1980 in der Goetheplatz Apotheke München. Mai 1980 -

Oktober 1980 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie München

Approbation als Apotheker: 13.1.1981

Wissenschaftliche

Tätigkeit:

September 1982 - Januar 1986 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma

Berufliche Tätigkeit:

November 1980 - Mai 1981 Mitarbeit beim Aufbau des neu zu errichtenden Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie an der Universität München als teilzeitbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft. Juni 1981 - August 1982 Wehrdienst als Stabsapotheker im Bundeswehrkrankenhaus München. September 1982 - Februar 1984 als teilzeitbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft, März 1984 - Januar 1986 als vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seit Februar 1986 in einer öffentlichen Apotheke tätig.

